Über die Oxydation des Apomorphins

ABHANDLUNG

zur

Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

der Mathem.-naturwissenschaftl. Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt von

Rudolf Gerhard Everts

aus Wuppertal-Barmen.

1939.

L. Neuendorff, Bonn Kaiserstr. 42

Berichterstatter:
Prof. Dr. G. Frerichs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

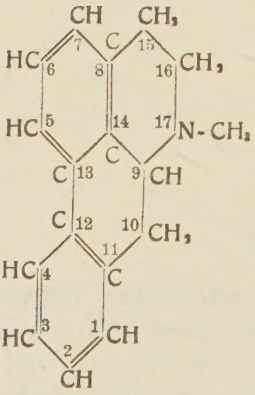
https://archive.org/details/IA41546406_0146

Einleitung

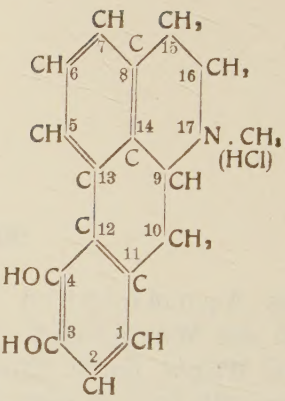
Das Apomorphin ist ein künstliches Umwandlungsprodukt des Morphins. Es wurde zuerst 1869 von *Matthiesen* und *Wright* durch Erhitzen von Morphin mit starker Salzsäure (35% HCl) im zugeschmolzenen Glasrohr auf 140—150° C dargestellt. Dabei wird aus dem Morphin Wasser abgespaltet. Die neue Verbindung erhielt, wie damals in ähnlichen Fällen einer Wasserabspaltung üblich, den Namen „Apo"-morphin. Die Erfinder des Apomorphins hielten dieses für ein Umwandlungsprodukt eines polymeren Morphins. Die Konstitution des Apomorphins wurde 1907 von *Pschorr* und seinen Mitarbeitern aufgeklärt. (Ber. d. D. chem. Ges. 1907, 40, 1898). Von *Gadamer* wurde 1925 die sauerstoffreie Grundverbindung als Aporphin bezeichnet unter Bezifferung der C-Atome des Ringsystems in der durch die Konstitutionsformel wiedergegebenen Weise. Nach der Apomorphinformel von *Gadamer* ist das Apomorphin als 3,4-Dioxyaporphin zu bezeichnen. Konstitutionsformeln siehe S. 6.

Das Apomorphin ist also ein zweiwertiges o-Phenol, das sich von einem Ringsystem mit Phenanthrenring und zugleich Isochinolinring ableitet. Der Stickstoffring des letzteren ist hydrogeniert und infolgedessen nicht so stabil, wie der des Chinolins selbst.

Mit vielen mehrwertigen Phenolen hat das Apomorphin die Eigenschaft gemeinsam, daß es außerordentlich leicht oxydiert wird, besonders in alkalischer Lösung.



Aporphin
nach *Gadamer* (1925)



3,4-Dioxy-Aporphin
= Apomorphin
(— hydrochlorid)

Über die Oxydation des Apomorphins in Gegenwart von Kaliumhydroxyd berichteten *Mayer* und *Wright*, Journ. of the Chemical Society 1873 (26) 1082 u. f.:

„Setzt man zu einer Lösung von Apomorphinhydrochlorid Kalilauge, so wird die freie Base erst ausgefällt und dann im Überschuß des Fällungsmittels rasch wieder gelöst. Die so erhaltene, anfänglich farblose Lösung wird schnell schmutzig purpurrot oder braun, schließlich schwarz, wobei gleichzeitig ein unlöslicher, amorpher schwarzer Niederschlag entsteht. Diese Veränderung ist von einer Sauerstoffabsorption begleitet, die so energisch verläuft, daß die alkalische Apomorphinlösung — ähnlich wie Pyrogallollösung — zur Sauerstoffbestimmung benutzt werden kann.

So wurde aus 17,9 ccm Luft (0° und 760 mm) in einem Absorptionsrohr durch 0,1 g Apomorphinhydrochlorid, gelöst in Kalilauge, die Gesamtmenge des Sauerstoffs in 16 Stunden vollständig aufgenommen.

Wird die durch diese Oxydation erhaltene Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, so löst der Äther eine Substanz, die der ätherischen Flüssigkeit eine prachtvolle, rotpurpurne Färbung verleiht ähnlich der Farbe von Permanganatlösung. Das Auftreten dieser Färbung dient in der Tat als gute qualitative Probe auf Apomorphin, denn eine ziemlich tiefe Färbung des Äthers wird schon mit einem winzigen Bruchteil eines Milligramms Apomorphin erzielt, wenn man dasselbe in Kalilauge

löst, eine Stunde der Luft aussetzt, ansäuert und mit Äther ausschüttelt. Beim Verdunsten des Äthers bleibt ein indigoblau-schwarzer Rückstand, der geringe Andeutungen einer kristallinen Struktur zeigt. Dieser Rückstand besteht hauptsächlich aus einem Farbstoff, der sich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Äther, alkalischen Flüssigkeiten und in Wasser, das viel Ammoniumsalze gelöst enthält, löst, dagegen in reinem Wasser und verdünnten Säuren unlöslich ist. Die Farbe der Lösungen richtet sich bei gleichen Mengen Substanz und Lösungsmitteln jeweils nach dem Lösungsmittel; sie ist blau mit Ammoniaksalz-Lösungen, grasgrün mit Natriumcarbonatlösung und von verschiedenen Schattierungen von blau bis violett, meist karmoisinrot, mit den anderen genannten Lösungsmitteln.

Um diesen Farbstoff möglichst rein zu erhalten, wurde die rohe ätherische Lösung mit Natriumcarbonat-Lösung geschüttelt und die so erhaltene grüne wässerige Lösung mit Salzsäure angesäuert. Dadurch wurden indigoblaue Flocken ausgefällt, die bis auf zurückbleibende Spuren in Äther löslich waren. Die Behandlung mit Natriumcarbonat und Salzsäure unter Ausschütteln mit Äther wurde einige Male wiederholt. Die so erhaltene Verbindung löste sich in Äther mit tief violetter Farbe, aber nur sehr schwer, nur einige Centigramm in 100 ccm Äther. Der Verdunstungsrückstand der Lösungen in Äther und Chloroform zeigte keine wohl ausgebildeten Kristalle, dagegen waren regelmäßig Spuren von Kristallisation sichtbar, bei einer Probe wurde auch einmal eine deutliche Kristallisation festgestellt."

Auf Grund der Analysen stellten *Mayer* und *Wright* für das so gewonnene Oxydationsprodukt die Formel $C_{40}H_{34}N_2O_7$ fest.

„Versuche, Derivate dieses Produktes darzustellen, in der Absicht, die Formel zu erklären, schlugen fehl. Die Löslichkeit in Alkalien und die Unlöslichkeit in Säuren schien darauf hinzuweisen, daß der Körper eine schwache Säure bezw. eine Art Phenol darstellt. Seine alkalische Lösung nimmt langsam Sauerstoff auf und erzeugt so grüne oder schwarze Flocken, aber keine Kristalle. Aus einer Lösung in Ammoniak wurde eine Ammoniumverbindung erhalten, die das Ammoniak über Schwefelsäure wieder abgab.

Weder ein Barium-, Silber-, noch Bleisalz konnte durch Umsetzen mit Salzen oder Behandlung mit einem Oxyd erreicht werden. Nur eine Quecksilberverbindung konnte als schokoladenfarbene Fällung erhalten werden, wenn eine völlige neutrale Lösung der Substanz in Ammoniak, erhalten durch Belassen der Lösung im Schwefelsäure-Exsikkator für einige Tage, zu einer Quecksilberchloridlösung zugefügt wurde.

Nach der Analyse war anzunehmen, daß der schokoladenfarbige Niederschlag eine Mischung von Kalomel — aus dem Sublimat durch Reduk-

tion entstanden — und einer Quecksilberverbindung eines Oxydationsproduktes der blauen Verbindung war.

Bei der Behandlung von Apomorphin in Kalilauge mit Luft hatte sich auch gleichzeitig mit der blauen Verbindung ein schwarzer Niederschlag gebildet, unlöslich in Säuren, etwas löslich in verdünnten Alkalien."

Über die Zusammensetzung der blauen Verbindung schreiben *Mayer* und *Wright* Folgendes:

„Die Genauigkeit der empirischen Formel $C_{40}H_{34}N_2O_7$ gestattet, die Bildung dieses Produktes aus Apomorphin als eine Bestätigung einer Ansicht, die wir aus einer unserer vorhergehenden Untersuchungen herleiteten, anzusehen, nach welcher Apomorphin ein Di-Derivat des Morphins ist und daher eine Formel haben muß, die mehr Kohlenstoff als C_{34} enthält. Apomorphin ist nicht der einzige Körper, aus dem dieser Farbstoff entstehen kann, auch Deoxymorphin und Diapo-Dimorphin sind beide im Stande, ihn bei derselben Behandlung hervorzubringen. Dabei ist bemerkenswert, daß kein Tetra-Polymerisat von Morphin oder Codein, kein Derivat derselben und keiner derjenigen Körper, die in früheren Veröffentlichungen als Derivate des Monomorphins oder Monocodeins angesehen worden sind, diesen Körper erzeugt, wenigstens nicht, wenn die verarbeitete Substanz wirklich völlig frei von Apomorphin (Tetrapodimorphin), Deoxymorphin oder Diapo-dimorphin ist. Es scheint daher, daß der Prozeß, den man in Ermangelung eines besseren Ausdrucks „Polymerisation" nennt, einen entscheidenden Einfluß auf den chemischen, physikalischen und physiologischen Charakter des behandelten Stoffes hat."

Seitdem das Apomorphin in Form des Hydrochlorids besonders wegen seiner expektorierenden Wirkung, aber auch als Brechmittel, als Arzneimittel angewandt und in die Pharmakopöen aufgenommen wurde, ist die leichte Oxydierbarkeit und das dabei erfolgende Auftreten von stark gefärbten Stoffen allgemein bekannt. Lösungen des Hydrochlorids färben sich an der Luft sehr bald grün und schließlich schwarz. Das Hydrochlorid wurde früher als grünlichweißes Kristallpulver beschrieben, heute gelingt es, bei der Darstellung eine Oxydation vollkommen zu vermeiden, so daß das Salz jetzt fast rein weiß in den Handel kommt.

Das Deutsche Arzneibuch 6. Ausgabe gibt für Apomorphinhydrochlorid folgende Beschreibung:

„Weiße oder grauweiße Kriställchen, löslich in etwa 50 Teilen Wasser und in etwa 40 Teilen Weingeist. Die Lösungen verändern Lackmuspapier nicht und nehmen beim Stehen an der Luft und am Licht infolge von Zersetzung allmählich eine grüne Färbung an; werden die Lösungen jedoch unter Zusatz von wenig Salzsäure bereitet, so bleiben sie längere Zeit unverändert. An feuchter Luft, besonders unter Mitwirkung des Lichtes, färbt sich Apomorphinhydrochlorid bald grün."

Fast die gleiche Beschreibung findet sich auch in den übrigen Pharmakopöen. Nach *Mylius* (Pharm. Zeitung 1885, 30, S. 883) ist die Grünfärbung von Apomorphinhydrochloridlösungen darauf zurückzuführen, daß durch Alkali aus dem Glas das Salz zerlegt und freies Apomorphin gebildet wird, das dann oxydiert wird. Die Tatsache, daß die Grünfärbung einer Apomorphinhydrochloridlösung durch einen sehr geringen Salzsäurezusatz verhindert werden kann, ist also darauf zurückzuführen, daß das Alkali aus dem Glas gebunden wird. Das Grünwerden von festem Apomorphinhydrochlorid an feuchter Luft dürfte wohl auf einer Mitwirkung von Ammoniak beruhen. Man fand weiter, daß die Grünfärbung bei Gegenwart von Schwefliger Säure überhaupt nicht eintritt, weil dadurch die Wirkung des Sauerstoffs aufgehoben wird. Verschiedene Pharmakopöen schreiben deshalb zur Herstellung von Apomorphinhydrochloridlösungen für Injektionen einen Zusatz von Salzsäure und auch von Natriumsulfit vor.

Deutsches Arzneibuch 6. Ausgabe: „Wird Apomorphinhydrochlorid für den inneren Gebrauch verordnet, so ist zur Haltbarmachung eine der angewendeten Menge Apomorphinhydrochlorid gleiche Menge Salzsäure (25%) zuzusetzen. Es dürfen nur farblose oder doch nur sehr wenig gefärbte Lösungen abgegeben werden."

Verschiedene Pharmakopöen geben für Apomorphinhydrochloridlösungen für Injektionen besondere Vorschriften:

Brasilien: Apomorphinhydrochlorid 1,0 g, verdünnte Salzsäure (20%) 1 ccm, Natriumsulfit 0,1 g, Wasser zu 100 ccm.

Dänemark: In Ampullen vorrätige Apomorphinhydrochloridlösung muß auf 1000 ccm mit 0,3 ccm 1/10 n-Salzsäure und 3 g Natriumbisulfitlösung (30%) versetzt werden.

Frankreich: Apomorphinhydrochlorid 0,5 g, Natriumbisulfitlösung (30%) VI Tropfen, verdünnte Salzsäure (10%) II Tropfen, destilliertes Wasser zu 100 ccm.

Portugal: Apomorphinhydrochlorid 1,0 g, Natriumbisulfit 0,05 g, Natriumchloridlösung (9 : 1000) zu 100 ccm.

Schweiz: Sterile Apomorphinhydrochloridlösungen werden mit 0,05 % Natriummetabisulfit versetzt.

Spanien: Apomorphinhydrochlorid 1,0 g, Benzoesäure 0,25 g, Natriumchlorid 0,75 g, Natriumbisulfit 0,05 g, destilliertes Wasser zu 100 ccm.

Zur Erkennung von Apomorphinhydrochlorid benutzen die Pharmakopöen entweder die Oxydation des Apomorphins durch den Sauerstoff der Luft in Gegenwart von Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydroxyd oder die *Pellagri*'sche Reaktion, die auf der Oxydation des Apomorphins durch Jod in Gegenwart von Natriumbicarbonat beruht und von *Pellagri* 1877 aufgefunden wurde.

Deutsches Arzneibuch, 6. Ausgabe:

„Wird 1 ccm der wässerigen Lösung von Apomorphinhydrochlorid (1+99) mit einigen Tropfen Natriumbicarbonatlösung (1+19) und einer Spur Jodtinktur versetzt, so färbt sich beim Schütteln mit Äther die ätherische Schicht rubinrot, während die wässerige Schicht eine smaragdgrüne Färbung zeigt."

Brasilien: Wie Deutsches Arzneibuch.

Schweiz und Finnland: „Werden einige Milligramm Apomorphinhydrochlorid in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit einigen Körnchen Natriumbicarbonat und einem Tropfen Jodlösung ($^1/_{10}$ n) versetzt, so färbt sich beim Schütteln mit Chloroform die Chloroformschicht rotviolett bis blau, während die wässerige Schicht eine smaragdgrüne Farbe annimmt.

Vereinigte Staaten von Nordamerika: Die Vorschrift ist etwas bestimmter gefaßt: „5 ccm der wässerigen Lösung (1 : 100) geben auf Zusatz von Natriumbicarbonatlösung (1 : 20) im kleinen Überschuß einen weißen oder grünlich-weißen Niederschlag. Nach Zusatz von 3 Tropfen

Jodtinktur und kräftigem Schütteln entsteht eine smaragdgrüne Lösung. Wird die Lösung mit 5 ccm Äther geschüttelt, so färbt sich der Äther rubinrot, die wässerige Flüssigkeit bleibt grün

Ohne Jodzusatz:

Belgien. Die wässerige Lösung (1 : 100) gibt auf Zusatz von Natriumbicarbonat einen weißen Niederschlag, der allmählich grün wird; bei Anwesenheit eines Überschusses von Natriumhydroxyd färbt sie sich purpurn und schwärzt sich dann.

Großbritannien. 1 ccm der wässerigen Lösung (1 : 100) gibt mit einigen Tropfen Natriumbicarbonatlösung einen weißen Niederschlag, der sich sehr rasch grün färbt; der Niederschlag löst sich in Äther purpurn, in Chloroform blau, in Alkohol grün.

Holland. Die wässerige Lösung (1 : 100) gibt mit Natriumcarbonat einen weißen Niederschlag, der an der Luft bald grün wird und sich dann in Chloroform mit violettblauer Farbe löst.

Spanien. Wird eine auch sehr verdünnte wässerige Lösung mit Natronlauge und Chloroform geschüttelt, so färbt sich das Chloroform blau und die wässerige Lösung violett-rötlich (?, grün).

Portugal. 2 ccm der wässerigen Lösung (1 : 100) werden durch Natriumcarbonatlösung (1 ccm) weiß gefällt. Der Niederschlag löst sich im Überschuß an Reagens mit grüner Farbe. Beim Schütteln mit 2 ccm Chloroform wird dieses blauviolett gefärbt.

Dänemark. 1 ccm der wässerigen Lösung (1 : 100) gibt mit einigen Tropfen verdünnter Natronlauge eine purpurfarbene Mischung, die beim Stehen schwarz wird. — 1 ccm der Lösung gibt mit einigen Tropfen Natriumcarbonatlösung einen weißen Niederschlag, der sich im Überschuß des Reagens mit grüner Farbe löst. Wird die Mischung mit Äther geschüttelt, so färbt sich dieser rotviolett.

Außer den von den meisten Pharmakopöen aufgenommenen, auf Oxydation des Apomorphins durch Jod oder durch den Luftsauerstoff beruhenden Reaktionen, sind in der Literatur noch folgende Reaktionen beschrieben worden:

E. Schmidt, Pharmazeutische Chemie 1896.

Eisenchlorid färbt Apomorphinhydrochloridlösungen zunächst rosenrot, alsbald violett und endlich schwarz.

A. Wangerin, Pharmazeutische Zeitung 1902, S. 599.

Wird die Lösung von 0,01 g Apomorphinhydrochlorid in 1 ccm Wasser mit 4 Tropfen Kaliumdichromatlösung (0,3 : 100) versetzt, die zuerst trübe, gelbgrüne Flüssigkeit ½ bis 1 Minute geschüttelt, bis sie tiefdunkelgrün geworden ist und dann mit 10 ccm Essigäther geschüttelt, so färbt sich letzterer deutlich und bleibend violett. Auch Benzol wird beim Schütteln der mit Kaliumdichromatlösung versetzten Apomorphinhydrochloridlösung violett gefärbt, die Färbung verblaßt aber bald. Chloroform wird bleibend indigoblau gefärbt.

H. Thoms, Handbuch der praktischen und wissenschaftlichen Pharmazie, Band II, S. 548.

Wird eine Lösung von Apomorphinhydrochlorid (0,01 g in 1 ccm Wasser) mit 3 Tropfen Kaliumferricyanidlösung (1 : 100) und 3 ccm Benzol geschüttelt, so färbt sich das Benzol amethystblau. Wird mit einigen Tropfen Natriumcarbonatlösung nochmals geschüttelt, so wird die Färbung violettrot und dann violett.

Von *Grimbert* und *Leclère* wurde 1916, Journ. Pharm. et Chim. II 23/24, folgende Reaktion angegeben:

In ein Probierrohr gibt man 5 ccm einer Apomorphinlösung, darauf nacheinander je 5 Tropfen gesättigte Quecksilberchloridlösung und Natriumacetatlösung (1 : 10) und erhitzt einige Augenblicke zum Sieden. Nach dem Erkalten gibt man 1—2 ccm Amylalkohol hinzu und schüttelt. Der Amylalkohol wird dabei blau gefärbt. Eine blaue Färbung ist noch erkennbar bei einer Apomorphinlösung 1 : 500000 (5 ccm der Lösung enthalten dann $^1/_{100000}$ g = 10 γ Apomorphin).

Die französische Pharmakopöe hat, wie leicht erklärlich, diese von *Grimbert* und *Leclère* aufgefundene Reaktion als Erkennungsreaktion für Apomorphinhydrochlorid aufgenommen. Sie läßt 5 ccm einer Lösung von 0,03 g Apomorphinhydrochlorid in 1000 ccm Wasser verwenden, also in 5 ccm $^{1,5}/_{100}$ mg = 15 γ.

Diese Reaktion ist zweifellos die schönste und schärfste von allen Apomorphinreaktionen. Es ist aber übertrieben, sie als Erkennungsreaktion für das Apomorphinhydrochlorid der Pharmakopöe mit einer so außerordentlich geringen Menge aus-

führen zu lassen. Es ist tatsächlich möglich, diese äußerst geringe Menge noch deutlich nachzuweisen. Das hat etwa für den Nachweis von Apomorphin in homöopathischen Zubereitungen praktische Bedeutung; für eine Erkennungsreaktion des reinen Apomorphinhydrochlorids ist aber die Anwendung von einigen Milligramm praktischer. Auch kann die Reaktion durch Verwendung von anderen Ausschüttelungsflüssigkeiten als Amylalkohol noch vereinfacht und verbessert werden, wie später noch gezeigt werden soll.

F. Pavelka hat 1930 (Zeitschrift für Mikrochemie, N. F. 2, S. 46) gefunden, daß Apomorphin in essigsaurer, durch Natriumacetat abgestumpfter Lösung mit Cl_2, Br_2, J_2, NaOCl, $KBrO_3$, KJO_3, KNO_2, $K_2Cr_2O_7$, $KMnO_4$, H_2O_2, $K_3[Fe(CN)_6]$, $HgCl_2$, $FeCl_3$, blaugrüne Fällungen gibt, die sich mit Äther, Chloroform, Benzol, Essigester und anderen Flüssigkeiten mit violetter Farbe ausschütteln lassen.

Die von *Mayer* und *Wright* angegebene Reaktion, Oxydation in Gegenwart von Kaliumhydroxyd und Ausschütteln der angesäuerten Lösung mit Äther, ist als Erkennungsreaktion für Apomorphin nirgend wieder erwähnt worden.

Hauptteil.

Angaben über die Art der bei der Oxydation des Apomorphins auftretenden Farbstoffe finden sich nirgends, abgesehen von der Angabe von *Mayer* und *Wright*, daß die durch Oxydation in stark alkalischer Lösung entstehende blaue Verbindung, die in Äther violett löslich ist, Säure- oder Phenoleigenschaften hat. Aus der von *Mayer* und *Wright* aufgestellten Formel $C_{40}H_{34}N_2O_7$ lassen sich keine Schlüsse ziehen, weil die Formel sich nicht mit der Tatsache vereinen läßt, daß die Apomorphinmolekel 17 C-Atome enthält.

Zu der von *Grimbert* und *Leclère* aufgefundenen Reaktion wird von *G. Frerichs* in Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis 1927, Bd. II, S. 341, kurz bemerkt, daß die dabei entstehende, in Amylalkohol (und nach *Frerichs* auch in Chloroform) mit tiefblauer Farbe lösliche Verbindung wahrscheinlich ein komplexes Quecksilbersalz eines chinonartigen Oxydationsproduktes des Apomorphins sei, und daß die Verbindung auch in violettblauen Kristallen erhalten werden kann, wenn man an Stelle von Amylalkohol Chloroform zum Ausschütteln benutzt.

Diese Angabe beruht auf einer mit einer sehr geringen Menge Apomorphin ausgeführten Untersuchung. Da sich später herausstellte, daß der Gehalt der Verbindung an Quecksilber nur von einer Verunreinigung herrührte, und die blaue Verbindung sehr leicht auch in größeren Mengen kristallin und frei von Quecksilber dargestellt werden konnte, veranlaßte Prof. *Frerichs* mich, die Oxydation des Apomorphins eingehend zu untersuchen

und den Verlauf der Oxydation soweit wie möglich aufzuklären. Diese Untersuchung hat ergeben, daß die Vermutung von *Frerichs,* das blaue Oxydationsprodukt sei eine chinonartige Verbindung, durchaus zutrifft. Sie hat weiter ergeben, daß die Oxydation des Apomorphins unter verschiedenen Bedingungen sehr verschieden verläuft.

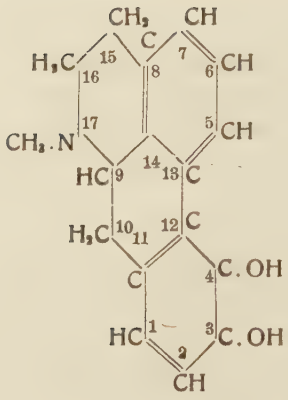
Von *Frerichs* wurde gefunden, daß die Verbindung, die bei der Apomorphinreaktion nach *Grimbert* und *Leclère* aus Apomorphin in Gegenwart von Natriumacetat beim Erhitzen mit Quecksilberchlorid entsteht und sich in Amylalkohol mit blauer Farbe löst, sehr leicht rein erhalten werden kann, wenn man eine Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit Natriumacetat zur Bindung der Salzsäure versetzt und sie dann nach Zusatz von Merkuriacetat anstelle von Merkurichlorid zum Sieden erhitzt.

Dabei scheidet sich ein dunkelgrüner Niederschlag aus, der neben Merkuroacetat das Oxydationsprodukt enthält. Letzteres löst sich beim Erwärmen des lufttrockenen Niederschlags mit Chloroform leicht mit tiefblauer Farbe auf und hinterbleibt beim Abdunsten des Chloroforms in dunkelpurpurvioletten nadelförmigen Kristallen.

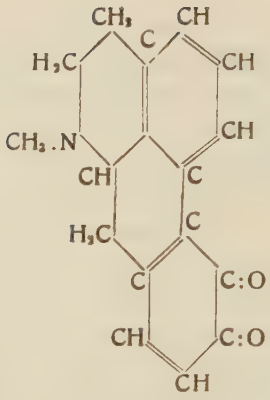
Die Chinonnatur der Verbindung ergab sich daraus, daß sehr leicht Derivate mit Phenylhydrazin und mit Semicarbazid dargestellt werden konnten. Die Umsetzung mit o-Phenylendiamin zu einem Chinoxalinderivat machte allerdings Schwierigkeiten.

Auf Chinoneigenschaften ließ auch die außerordentlich starke Färbung der Lösungen schließen. Eine alkoholische Lösung des Oxydationsproduktes ist ebenso stark blau gefärbt wie eine Methylenblaulösung von gleicher Konzentration.

Zunächst lag nahe, die Bildung eines einfachen Chinons von folgender Konstitution anzunehmen:



Apomorphin



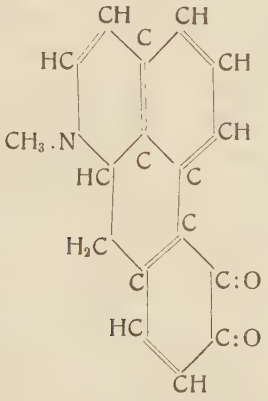
Chinon

Diese Annahme konnte aber durch die Analyse nicht bestätigt werden. Die Analyse machte große Schwierigkeiten, weil die Verbindung sich außerordentlich schwer verbrennen ließ. Das einfache Chinon hätte die Formel $C_{17}H_{15}O_2N$; die Analysen der Derivate ergaben aber, daß das Chinon die um 2 H ärmere Formel $C_{17}H_{13}O_2N$ haben muß.

Gegen die Bildung des einfachen Chinons sprach auch die Tatsache, daß es nicht gelang, das Chinon durch Schweflige Säure wieder zu dem Hydrochinon, also zu Apomorphin, zu reduzieren.

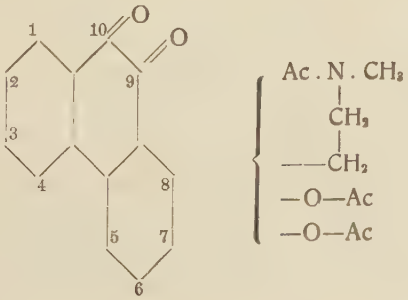
Die Formel $C_{17}H_{13}O_2N$ erklärt sich leicht, wenn man annimmt, daß außer den beiden H-Atomen der OH-Gruppen noch zwei weitere H-Atome abgespaltet werden. Für diese Abspaltungen kommen in erster Linie die H-Atome 15 und 16 in Frage. Abspaltungen von Wasserstoff aus hydrierten Isochinolinringen durch Oxydation sind vielfach bekannt, auch durch Oxydation mit Merkuriacetat. (*Hans Meyer,* Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 6. Auflage 1938, S. 313, *Tafel,* Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1892 (25), S. 1622).

Nimmt man die Abspaltung der H-Atome 15 und 16 an, so hat das Chinon die Konstitutionsformel



Das einfache Chinon des Apomorphins, $C_{17}H_{15}O_2N$, könnte man als Apomorphinchinon bezeichnen, und das Chinon $C_{17}H_{13}O_2N$ wäre dann ein Dehydroapomorphinchinon.

Die Bezeichnung Apomorphinchinon ist aber bereits von *Pschorr* für eine ganz anders geartete Verbindung vergeben, nämlich für ein Oxydationsprodukt eines Tribenzoylapomorphins, das nach *Pschorr* durch Benzoylierung von Apomorphin unter Aufspaltung des Stickstoffringes entsteht. Das Tribenzoylapomorphinchinon hat nach *Pschorr* die Formel:



Das durch Oxydation von Apomorphin mit Merkuriacetat entstehende Chinon soll im Folgenden als Dehydroapomorphinon bezeichnet werden. Die Darstellung, die Eigenschaften und die Umsetzungen des Dehydroapomorphinons sollen später ausführlich beschrieben werden.

Eine eingehende Untersuchung der übrigen auf Oxydation beruhenden Farbenreaktionen des Apomorphins ergab, daß in einigen Fällen ebenfalls Dehydroapomorphinon entsteht, aber immer nur in sehr kleiner Menge und nie so rein, wie bei der Oxydation mit Mercuriacetat nach *Grimbert* und *Leclère*. Der größte Teil des Apomorphins wurde in den meisten Fällen in einen dunkelgrünen Stoff übergeführt, der sich von dem Dehydroapomorphinon in seinem ganzen Verhalten wesentlich unterscheidet, wenn er auch in einigen Eigenschaften eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Dehydroapomorphinon hat.

Dieser Stoff soll im Folgenden als Apomorphin-Grün bezeichnet werden. Das Apomorphin-Grün entsteht, wenn Apomorphin in neutraler oder sehr schwach alkalischer Lösung oxydiert wird, wie es bei den meisten Erkennungsreaktionen der Fall ist.

Die Bildung des Dehydroapomorphinons durch Oxydation mit Mercuriacetat erfolgt dagegen in essigsaurer Lösung:

$$C_{17}H_{17}O_2N + 4\,(CH_3COO)_2Hg = C_{17}H_{13}O_2N + 4\,CH_3COOHg + 4\,CH_3COOH.$$

Oxydation von Apomorphin durch Sauerstoff.

Nach Angabe einiger Pharmakopöen soll sich der aus Apomorphinhydrochloridlösungen durch Natriumbikarbonat abgeschiedene weiße Niederschlag (= freies Apomorphin) an der Luft rasch grün färben und sich dann in Äther mit violettroter, in Chloroform mit violettblauer Farbe lösen.

Versuche ergaben nun zunächst, daß das mit Natriumbikarbonat abgeschiedene freie Apomorphin sich an der Luft durch-

aus nicht so leicht oxydiert und grün färbt, wie nach den Pharmakopöeangaben anzunehmen ist; es bleibt ziemlich lange fast rein weiß, und nur die wässerige Flüssigkeit färbt sich grün. Es wird also nur das gelöste Apomorphin leicht oxydiert, und da die Menge des gelösten Apomorphins höchst gering ist, ist die Grünfärbung nur sehr schwach und dementsprechend die Färbung des Äthers und Chloroforms, mit denen man die Lösung ausschüttelt.

Zur Durchführung der Oxydation des mit Natriumbikarbonat abgeschiedenen Apomorphins durch Sauerstoff mußte das Apomorphin wieder in Lösung gebracht werden, was durch Zusatz von Alkohol leicht erreicht werden konnte.

Ein Oxydationsversuch mit einer größeren Menge Apomorphin wurde in folgender Weise ausgeführt:

In ein Glasrohr von 30 cm Länge und 5 cm Durchmesser wurde eine Lösung von 3,2 g Apomorphinhydrochlorid = $^1/_{100}$ Mol in 50 ccm Wasser und 80 ccm Alkohol mit einer Lösung von 0,85 g Natriumbikarbonat (0,84 g = $^1/_{100}$ Mol) versetzt und durch die Lösung ein lebhafter Sauerstoffstrom, etwa 5—7 Blasen je Sekunde, geleitet. Die Lösung färbte sich allmählich dunkelgrün, und nach einiger Zeit schied sich auch ein dunkler Niederschlag aus. Da die Oxydation bei gewöhnlicher Temperatur aber anscheinend sehr langsam verlief, wurde das Rohr mit der Lösung in einem Wasserbad erhitzt und weiter Sauerstoff durchgeleitet. Zur Vermeidung des Verdampfens von Alkohol wurde das Rohr mit einem dreifach durchbohrten Stopfen mit Zu- und Ableitungsrohr und einem Rückflußkühler versehen.

Kleine Proben der Flüssigkeit zeigten beim Schütteln mit Äther oder Chloroform ähnliche Färbungen wie bei der Oxydation mit Mercuriacetat. Die Färbungen waren aber erheblich schwächer, was darauf zurückzuführen ist, daß entweder nur sehr wenig Dehydropoamorphinon entstand, oder daß die Färbungen nur von Apomorphin-Grün herrührten, das in Äther und Chloroform nur sehr schwer löslich ist.

Nach 5-stündigem Durchleiten von Sauerstoff wurde die dunkelgrüne, fast schwarze Flüssigkeit erkalten gelassen, der Niederschlag abgesogen, mit verdünntem Alkohol (etwa 50 Vol. %) nachgewaschen und erst an der Luft, dann über Schwefelsäure getrocknet. Das Gewicht betrug 2,1 g.

Die abfiltrierte Flüssigkeit zeigte abgesehen von der grünen Farbe eine sehr starke blaue Fluorescenz. Zur Beseitigung des noch gelösten Apomorphin-Grüns wurde die Flüssigkeit mit einer kleinen Menge Chloroform ausgeschüttelt, das sich blau färbte und ebenfalls stark fluorescierte. Die wässerige Flüssigkeit war nun dunkelgelb gefärbt und fluorescierte immer noch sehr stark blau. Beim Schütteln einer Probe mit Äther blieb dieser farblos, fluorescierte aber sehr stark violettblau, im Ultraviolettlicht hell violettblau.

Da die Möglichkeit bestand, daß der fluorescierende Stoff eine Zwischenstufe der Oxydation des Apomorphins war, wurde der Versuch wiederholt, wobei das Einleiten von Sauerstoff auf eine viel längere Zeit ausgedehnt wurde. Durch die im Wasserbad erhitzte, mit Natriumbikarbonat versetzte Apomorphinlösung wurde an 5 Tagen täglich etwa 8 Stunden lang ein lebhafter Strom von Sauerstoff geleitet.

Der trotz der Anwendung eines Rückflußkühlers entstehende Verlust an Flüssigkeit wurde am 2. und 4. Tag durch Zusatz von verdünntem Alkohol wieder ausgeglichen. Die Flüssigkeit färbte sich anfangs dunkelgrün, später aber allmählich mehr gelbbraun. Der am 6. Tag abgesogene Niederschlag, war mehr braunschwarz als grünblauschwarz wie beim ersten Versuch, gefärbt.

Das Filtrat war braungelb gefärbt und fluorescierte am Tageslicht sehr stark blau, besonders auch in starker Verdünnung.

Beim Eindampfen der Flüssigkeit verblieb neben Natriumchlorid ein gelbgrauer Rückstand, dessen alkoholische Lösung ebenfalls stark blau fluorescierte. Die Graufärbung des Abdampfrückstandes rührte jedenfalls von einer Verunreinigung mit kleinen

Mengen des schwarzen Oxydationsproduktes her, das in dem Filtrat noch zurück geblieben war.

Der zweite Versuch zeigte, daß der fluorescierende Stoff, der im Folgenden als Apomorphin-Fluorescenz bezeichnet werden soll, nicht ein primäres Produkt ist, das erst durch weitere Oxydation in Apomorphin-Grün übergeht. Beide Stoffe entstehen nebeneinander, und zwar entsteht der fluorescierende Stoff erst, wenn die Flüssigkeit beim Einleiten von Sauerstoff erhitzt wird. Das ist auch der Grund dafür, daß bisher bei Apomorphinreaktionen eine Fluorescenz nicht beobachtet wurde.

Da bei der Oxydation von Apomorphin, wenigstens anfangs, fast immer Dehydroapomorphinon gebildet wird, bestand die Möglichkeit, daß die Apomorphin-Fluorescenz durch Einwirkung von Apomorphin auf Dehydroapomorphinon entsteht, und in der Tat konnte auf diesem Wege der fluorescierende Stoff erzeugt werden.

In einem Versuch, der gleichzeitig den Zweck hatte, die Bildung eines Chinhydrons zu versuchen, wurden 0,26 g Dehydroapomorphinon = $^1/_{1000}$ Mol $C_{17}H_{13}O_2N$ mit 50 ccm Alkohol sehr fein angerieben und zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde mit einer Lösung von 0,32 g Apomorphinhydrochlorid = $^1/_{1000}$ Mol in 10 ccm Wasser und mit 0,08 g Natriumbikarbonat, gelöst in etwa 3 ccm Wasser, versetzt und auf dem Wasserbade 8 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach mehrtägigem Stehen hatte sich ein dunkelgrüner Belag an der Glaswand abgeschieden, der ähnliche Eigenschaften wie das Apomorphin-Grün zeigte. Die Flüssigkeit war tief blaugrün gefärbt und trübe. Sie ließ sich nicht klar filtrieren. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde sie mit Chloroform ausgeschüttelt, das sich tief blau färbte, ein Zeichen, daß noch unverändertes Dehydroapomorphinon vorhanden war. Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit war bräunlichgelb gefärbt und fluorescierte stark blau.

Nach diesem Versuch darf man annehmen, daß bei der Oxydation von Apomorphin durch Sauerstoff in heißer neutraler oder sehr schwach alkalischer Lösung zuerst Dehydroapomorphinon entsteht, das sich dann mit noch nicht oxydiertem Apomorphin durch eine Art Disproportionierung zu Apomorphin-Fluorescenz und Apomorphin-Grün umsetzt. Es ist noch fraglich, ob zu der Bildung von Apomorphin-Grün noch eine weitere Sauerstoffzufuhr nötig ist. Die bei dem Versuch mit Dehydroapomorphinon und Apomorphin neben Apomorphin-Fluorescenz auftretende dunkelgrüne, unlösliche Verbindung entsteht jedenfalls ohne weitere Sauerstoffzufuhr. Es ist allerdings nicht sicher, daß die Verbindung dem bei längerem Einleiten von Sauerstoff entstehenden Apomorphin-Grün gleich ist.

Leider gelang es nicht, den fluorescierenden Stoff in ausreichender Menge rein zu gewinnen, so daß über die Zusammensetzung nichts gesagt werden kann. Der Stoff ist schwach gelb gefärbt und löst sich in Wasser mit gelber Farbe. Die wässerige Lösung fluoresciert sehr stark blau, wird sie mit Äther geschüttelt, so bleibt dieser farblos, zeigt aber starke blaue Fluorescenz. Ebenso geht die Fluorescenz in Chloroform über. Die ausgeschüttelte wässerige Flüssigkeit fluoresciert auch immer noch. Auch aus alkalischer und schwach saurer wässeriger Lösung geht die Fluorescenz in Äther und Chloroform über, so daß der Stoff weder ausgeprägte Säure- noch Basennatur hat.

Das bei der Oxydation von Apomorphin in neutraler oder schwach alkalischer Lösung entstehende Apomorphin-Grün unterscheidet sich von dem Dehydroapomorphinon sehr wesentlich dadurch, daß es nicht kristallin erhalten werden kann und daß es sich in allen Lösungsmitteln viel schwerer und mit anderen Farben löst. Nur frisch und noch nicht getrocknet löst es sich in Äther und Chloroform mit ähnlichen, aber infolge der geringeren Konzentration viel schwächeren Färbungen als das Dehydroapomorphinon.

In Alkohol löst es sich sehr schwer mit braungrüner Farbe, leichter in heißem Eisessig, ebenfalls mit braungrüner Farbe,

während sich Dehydroapomorphinon sowohl in Alkohol wie in Eisessig mit blauer (in Eisessig mehr grünblauer) Farbe löst. Beim Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt beim Apomorphin-Grün ein lackartiger, dunkelgrüner, amorpher Rückstand, während Dehydroapomorphinon aus allen Lösungen durch Abdunsten des Lösungsmittels in gut ausgebildeten Kristallen erhalten wird.

Das Apomorphin-Grün zeigt ebensowenig wie das Dehydroapomorphinon einen scharfen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen auf dem Eisenblock zersetzt es sich bei etwa 205°.

Es lag nahe, anzunehmen, daß das Apomorphin-Grün ein Chinhydron aus Dehydroapomorphinon und Apomorphin sei, besonders weil auch beim Erhitzen von Dehydroapomorphinon mit Apomorphin neben Dehydroapomorphinon ein dem Apomorphin-Grün ähnlicher Stoff erhalten wurde. Chinhydrone sind in der Regel schwerer löslich als die Chinone und dunkler gefärbt. Beides trifft beim Apomorphin-Grün zu. Gegen die Annahme eines Chinhydrons spricht aber die Analyse:

Gefunden:

I. 73,41% C, 5,04% H, 5,13% N

II. 72,02% C, 5,41% H.

Für ein Chinhydron aus 1 Mol. Dehydroapomorphinon $C_{17}H_{13}O_2N$, und 1 Mol. Apomorphin, $C_{17}H_{17}O_2N$, = $C_{34}H_{30}O_4N_2$ berechnet sich:

76,80% C, 5,88% H, 5,27% N.

Die gefundenen Zahlen stimmen ziemlich gut auf die Formel $C_{17}H_{18}O_3N$, die

73,12% C, 4,66% H, 5,01% N

ergibt und sich von der Formel des Dehydroapomorphinons um ein Mehr von 1 O-Atom unterscheidet.

Zweifellos hat das Apomorphin-Grün Chinoneigenschaften, denn es setzt sich mit Phenylhydrazin, wenigstens teilweise, zu einer Verbindung um, die dem Phenylhydrazon des Dehydroapomorphinons sehr ähnlich ist, wie dieses rot gefärbt ist und sich mit konzentrierter Salzsäure blau färbt.

Ein Semicarbazon konnte nicht erhalten werden. Das Auftreten der eigenartigen S-Kristalle des Dehydroapomorphinonsemicarbazons (s. d.) hätte mit Sicherheit bewiesen, daß das Apomorphin-Grün teilweise aus Dehydroapomorphinon besteht.

Salze konnten von dem Apomorphin-Grün nicht erhalten werden. Lösungen von Apomorphin-Grün in Eisessig zeigen auf Zusatz von viel Salzsäure zwar Farbenänderungen nach Braunrot, es gelang aber nicht, ein kristallines Salz zu erhalten.

Die nähere Feststellung der Zusammensetzung des Apomorphin-Grüns muß einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Oxydation von Apomorphin durch Sauerstoff in stark alkalischer Lösung.

Wesentlich anders als in neutraler oder schwach alkalischer Lösung verläuft die Oxydation des Apomorphins in stark alkalischer Lösung, in Gegenwart von Kaliumhydroxyd. Wie schon in der Einleitung (Seite 6) angegeben, erhielten *Mayer* und *Wright* durch Einwirkung von Sauerstoff auf Apomorphin in einer Lösung mit einer zwar nicht angegebenen, aber sicher ziemlich großen Menge Kaliumhydroxyd eine saure Verbindung, die sich in Äther mit tief violettroter Farbe löst und aus dieser Lösung durch Natriumkarbonatlösung wieder ausgeschüttelt werden kann.

Aus der Lösung mit Natriumkarbonat wird die Verbindung durch Salzsäure in blauen Flocken wieder ausgefällt, die sich in Äther wieder mit violettroter, in Chloroform mit blauvioletter Farbe lösen.

Bei Versuchen mit verschiedenen Mengen Kaliumhydroxyd auf eine bestimmte Menge Apomorphinhydrochlorid konnte Folgendes festgestellt werden: Versetzt man eine Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit nur soviel n-Kalilauge, daß sich nur freies Apomorphin und Kaliumchlorid bilden: $C_{17}H_{17}O_2N.HCl + KOH = C_{17}H_{17}O_2N + KCl + H_2O$, so führt die Oxydation durch Sauerstoff bei gewöhnlicher Temperatur nur zu Apomorphin-

Grün, wobei anfangs auch, wie bei den Versuchen mit Natriumbikarbonat und Natriumkarbonat, Dehydroapomorphinon in geringer Menge entsteht, das mit der Flüssigkeit geschüttelten Äther stark violett färbt. Erhöht man aber die Menge des Kaliumhydroxyds, so entsteht das Phenolat $C_{17}H_{15}(OK)_2N$, das sehr viel rascher und weitergehend oxydiert wird, als freies Apomorphin.

Versetzt man eine Apomorphinhydrochloridlösung mit überschüssiger Kalilauge, so löst sich das freie Apomorphin sofort wieder auf. Nur für wenige Sekunden ist jetzt eine smaragdgrüne Färbung zu beobachten, die Mischung färbt sich bei gelindem Schütteln sehr rasch rot und dann braun.

Schüttelt man die Mischung sofort mit Äther, so färbt sich dieser deutlich violettrot. Wartet man mit dem Ausschütteln mit Äther etwas, so wird die Färbung sehr viel schwächer, und wenn die Mischung der Apomorphinlösung mit Kalilauge einige Minuten an der Luft geschüttelt und dann erst mit Äther ausgeschüttelt wird, so färbt sich dieser kaum noch. Fügt man nun aber Salzsäure im Überschuß hinzu und schüttelt wieder mit Äther, so färbt sich dieser stark violettrot durch die nunmehr entstandene saure Verbindung, die schon *Mayer* und *Wright* beschrieben haben.

Zur näheren Untersuchung dieser Verbindung, die im Folgenden als Apomorphin-Blau bezeichnet werden soll, wurde der Versuch von *Mayer* und *Wright* in folgender Weise ausgeführt:

1,6 g Apomorphinhydrochlorid = 1/200 Mol wurden mit 20 ccm Wasser angeschüttelt und mit 25 ccm n-Kalilauge = = 5/200 Mol KOH versetzt, so daß nach der Abscheidung des Apomorphins aus dem Hydrochlorid noch 4 Mol KOH auf 1 Mol Apomorphin im Überschuß waren, und die Lösung auf 1 Mol Apomorphinkalium, $C_{17}H_{15}(OK)_2N$, 2 Mol KOH enthielt.

Durch die Lösung, die sich sehr rasch braun gefärbt hatte, wurde einige Stunden lang Sauerstoff geleitet, wodurch so starkes

Schäumen auftrat, daß das ganze Gefäß rasch mit Schaum gefüllt war und überlief. Da der in dem Schaum enthaltene Sauerstoff sehr gut auf die in den Schaumblasen feinverteilte Lösung einwirken konnte, wurde der Sauerstoffstrom unterbrochen, wenn der Kolben mit Schaum gefüllt war und wieder angestellt, wenn der Schaum wieder zusammengefallen war. Die Flüssigkeit wurde dann zunächst alkalisch, wie sie war, mit Äther geschüttelt, der sich nicht färbte und beim Verdunsten keinen Rückstand hinterließ. Dann wurde die Flüssigkeit mit einem sehr geringen Überschuß n-Salzsäure versetzt und mit Äther geschüttelt, der sich nun tief violettrot färbte.

Zur Ausschüttelung der sauren Flüssigkeit wurden etwa 100 ccm Äther verwendet. Der abgetrennte violettrote Äther wurde mit 10 ccm Wasser und 10 ccm n-Kalilauge ausgeschüttelt, dann wieder zum Ausschütteln der sauren Flüssigkeit benutzt und wieder mit der schon beim ersten Mal dunkelgrün gefärbten, verdünnten Kalilauge ausgeschüttelt. Dies wurde 5 mal wiederholt, bis sich der Äther beim Schütteln mit der sauren Flüssigkeit nur noch wenig färbte.

Die dunkelgrüne wässerige Lösung der Kaliumverbindung wurde durch Erwärmen und Einblasen von Luft in den Kolben vom Äther befreit und mit einem kleinen Überschuß von n-Salzsäure (12 ccm) versetzt. Es entstand, wie von *Mayer* und *Wright* beschrieben, ein blauer, flockiger Niederschlag, der abgesogen, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Das Gewicht des trockenen Niederschlags betrug wenig mehr als 0,1 g, so daß nur ein kleiner Teil des angewandten Apomorphins (1,35 g freie Base) als Apomorphin-Blau erhalten wurde. Das saure Filtrat vom Apomorphin-Blau war gelb gefärbt. Zur weiteren Untersuchung wurde es mit n-Kalilauge wieder schwach alkalisch gemacht. Dabei trat starke blaue Fluorescenz auf, die beim Schütteln mit Äther auch in diesen überging. Es zeigte sich also, daß bei der Oxydation von Apomorphin in Gegenwart von Kaliumhydroxyd schon bei gewöhnlicher Temperatur der fluorescierende

Stoff entsteht, der bei der Oxydation in Gegenwart von Natriumbikarbonat erst beim Erhitzen auftritt. Die Menge des fluorescierenden Stoffs war aber in letzterem Falle erheblich größer, als bei dem Versuch mit Kalilauge. Die Hauptmenge des Apomorphins wird bei der Oxydation nach *Mayer* und *Wright* zu braun bis schwarz gefärbten Stoffen oxydiert, die nicht näher untersucht wurden.

Es wurde versucht, das Apomorphin-Blau für die Analyse zu reinigen. Eine Probe wurde durch Verreiben mit wenig Natriumkarbonatlösung und etwa 5 ccm Wasser wieder gelöst, die Lösung filtriert, zum Sieden erhitzt und mit heißer n-Salzsäure übersättigt. Nach dem Erkalten wurde die blaue Ausscheidung unter dem Mikroskop untersucht. Es zeigten sich neben amorphen blauen Flocken dunkelblaue haarfeine Nadeln. Eine andere Probe des Apomorphin-Blaus wurde in wenig Alkohol heiß gelöst und die filtrierte Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Durch einige Tropfen Alkohol wurde die Trübung wieder beseitigt. Nach 2 Tagen hatten sich aus der Lösung kurze, dunkelblaue, fast schwarze Nadeln ausgeschieden. Eine Reinigung des Apomorphin-Blaus scheint auf diese Weise möglich zu sein. Auf eine Analyse und nähere Feststellung der Zusammensetzung wurde aber verzichtet, weil die nähere Untersuchung des Dehydroapomorphinons die Hauptaufgabe war.

Es wurde nur noch festgestellt, daß das Apomorphin-Blau mit Semicarbazid und Phenylhydrazin keine Derivate gab.

Mit dem Dehydroapomorphinon zeigt es nur in der Farbe seiner Lösungen in Äther, Alkohol, Chloroform und anderen Lösungsmitteln eine sehr auffallende Ähnlichkeit. Ätherische Lösungen beider zeigen volikommen genau gleiche violettrote Farbe, nur ist das Apomorphin-Blau eine Säure und geht beim Schütteln der ätherischen Lösung mit Natriumnarbonatlösung mit grüner Farbe in diese über, während das Dehydroapomorphinon eine schwache Base ist und beim Schütteln der ätherischen Lösung mit starker Salzsäure mit blutroter Farbe in diese übergeht.

Zur Aufklärung des Verlaufs der Oxydation durch Sauerstoff in Gegenwart von Kaliumhydroxyd wurde ein Meßversuch ausgeführt, der Folgendes ergab: eine Lösung von 1,6 g = $^1/_{200}$ Mol Apomorphinhydrochlorid verbrauchte nach Zusatz von 5 ccm n-Kalilauge = $^1/_{200}$ Mol KOH bei Zimmertemperatur in 10 Minuten 35 ccm Sauerstoff = 0,045 g bei t = 20° und p = 750 mm, oder nicht viel mehr als $^1/_{800}$ Mol O_2 = 0,25 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin. Für die Oxydation von Apomorphin zu dem einfachen Chinon sind 0,5 Mol O_2 auf 1 Apomorphin erforderlich:

Zur Oxydation zu Dehydroapomorphinon ist 1 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin erforderlich:

$$C_{17}H_{17}O_2N + O_2 = C_{17}H_{13}O_2N + 2H_2O$$

Der Versuch zeigte also bis dahin lediglich die langsame Oxydation des Apomorphins in neutraler Lösung.

Nach Zusatz von weiteren 5 ccm n-Kalilauge, wodurch zu 1 Mol freiem Apomorphin 1 Mol KOH hinzukam, wurde die Aufnahme von Sauerstoff sehr viel lebhafter. In 5 Minuten wurden weitere 118 ccm = 0,151 g O_2 verbraucht, so daß im Ganzen 153 ccm = 0,196 g O_2 verbraucht waren = 1,25 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin. Nach einem weiteren Zusatz von 5 ccm n-Kalilauge wurden in 5 Minuten weitere 20 ccm = 0,0256 g O_2 verbraucht, wodurch der Gesamtverbrauch auf 173 ccm = 0,2216 g O_2 für 1,6 g Apomorphinhydrochlorid oder 1,3 g freie Base stieg. Es waren nicht ganz 1,5 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin verbraucht, also schon mehr, als zur Bildung von Dehydroapomorphinon nötig ist.

Bei weiterer Erhöhung des Zusatzes von Kalilauge zeigte sich ein weiterer Verbrauch von 60 ccm Sauerstoff = 0,077 g O_2.

Der Gesamtverbrauch einer Lösung von Apomorphin mit einem Überschuß an Kaliumhydroxyd betrug bei diesem Versuch für 1,6 g Apomorphinhydrochlorid 233 ccm O_2 = rund 0,3 g.

Daraus berechnet sich ein Verbrauch von rund 1,9 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin.

Im Verlauf des Versuchs trat anfangs die dunkelgrüne Färbung und Bildung eines dunkelgrünen Niederschlags ein. Schon nach dem zweiten Zusatz von Kalilauge trat die Braunfärbung ein, die Apomorphinhydrochloridlösungen nach Zusatz eines Überschusses von Kalilauge sehr rasch zeigen.

Bei einer Wiederholung des von *Mayer* und *Wright* beschriebenen Versuchs wurde von vorneherein ein großer Überschuß an Kaliumhydroxyd zugesetzt, auf $^1/_{200}$ Mol Apomorphinhydrochlorid $^7/_{200}$ Mol Kaliumhydroxyd.

Der Gesamtverbrauch an Sauerstoff betrug bei diesem Versuch rund 1,8 Mol O_2 auf 1 Mol Apomorphin.

Die Versuche zeigten, daß die Oxydation des Apomorphins durch Sauerstoff in Gegenwart von Kaliumhydroxyd sehr viel weitergeht als bis zur Bildung des Dehydroapomorphinons, denn es wird fast die doppelte Menge Sauerstoff verbraucht.

Oxydation von Apomorphin mit Jod.

Die zur Erkennung des Apomorphins dienende sogenannte *Pellagri'*sche Reaktion besteht darin, daß man eine wässerige Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit Natriumbikarbonat und wenig Jodlösung versetzt und dann mit Äther ausschüttelt, der sich dann rubinrot färben soll. Die Färbung ist nicht rein rubinrot, sondern blaustichig rot oder violettrot. Die Stärke der Färbung läßt darauf schließen, daß bei der Oxydation von Apomorphin mit Jod Dehydroapomorphinon entsteht. Es wurde deshalb versucht, Dehydroapomorphinon durch diese Oxydation mit Jod, bei der sich kein unlösliches Nebenprodukt bildet, rein darzustellen. Zur Bindung des dabei entstehenden Jodwasserstoffs wurde Natriumbikarbonat im Überschuß, in einem anderen Versuch Natriumacetat zugesetzt. Es gelang aber nicht, auf diesem Wege reines Dehydroapomorphinon zu gewinnen.

Die dunkelgrünen Ausscheidungen waren stets jodhaltig, was bei der Neigung der meisten Alkaloide, Perjodide zu bilden, leicht erklärlich ist. Ein Versuch, neben dem überschüssig angewandten Jod auch das angelagerte Jod durch Natriumthiosulfat zu beseitigen, führte nicht zum Ziel, weil Natriumthiosulfat auf die Oxydationsprodukte des Apomorphins wieder reduzierend wirkt. Aus den bei der Oxydation mit Jod erhaltenen ausgewaschenen Niederschlägen konnte durch Ausziehen mit Chloroform Dehydroapomorphinon kristallin nur in sehr geringer Menge erhalten werden. Daneben wurden beim Abdunsten des Chloroforms amorphe, blaugrüne Rückstände erhalten, die mehr die Eigenschaften des Apomorphin-Grüns zeigten.

Oxydation von Apomorphin mit Kaliumdichromat.

Die von *A. Wangerin* beschriebene Apomorphinreaktion mit Kaliumdichromat und Essigäther, der sich violett färbt, beruht ebenfalls auf einer Bildung von Dehydroapomorphinon, wie die Nachprüfung der Reaktion mit einer größeren Menge von Apomorphin zeigte. Anstelle von Essigäther wurde zum Ausschütteln Chloroform verwendet, das sich blau färbte und beim Verdunsten Dehydroapomorphinonkristalle hinterließ. Neben dem Dehydroapomorphinon entstehen aber auch andere Stoffe, so daß eine Reindarstellung auf diesem Wege praktisch nicht möglich war.

Oxydation von Apomorphin mit Kaliumchromat.

Da die Oxydationswirkung des Kaliumdichromats anscheinend zu kräftig war, wurden Versuche mit Kaliumchromat, K_2CrO_4, ausgeführt.

Über die Oxydationswirkung von Kaliumchromat ist nichts Näheres bekannt. Es zeigte sich, daß Kaliumchromat auf Apomorphin zweifellos oxydierend wirkt. Versetzt man eine Lösung von wenig Apomorphinhydrochlorid mit Kaliumchromatlösung, so entsteht zunächst ein gelber Niederschlag, der sich aber sehr rasch dunkelgrün färbt. Wird die Mischung erhitzt und nach dem

Abkühlen mit Äther oder Chloroform geschüttelt, so färben sich diese genau so, wie bei der Oxydation mit Merkuriacetat.

Die Durchführung eines Versuches mit einer größeren Menge Apomorphinhydrochlorid zeigte nun aber, daß die Einwirkung von Kaliumchromat auf Apomorphin nur äußerlich ähnlich verläuft, wie die Oxydation mit Merkuriacetat. Es gelang nicht, durch Oxydation von Apomorphin mit Kaliumchromat reines kristallines Dehydroapomorphinon darzustellen, es zeigten sich aber einige sehr auffällige Erscheinungen, die hier ausführlich beschrieben werden sollen.

Eine kalte Lösung von 5 g Apomorphinhydrochlorid in 200 ccm Wasser wurde mit einer Lösung von 2 g Natriumacetat in 50 ccm Wasser und darauf mit einer Lösung 2,5 g Kaliumchromat in 100 ccm Wasser versetzt. Dabei entstand ein gelber, rasch gelbgrün und dann dunkelgrün werdender Niederschlag, der anfangs zweifellos aus Apomorphinchromat bestand, sich dann aber durch Oxydation rasch dunkler färbte.

Die Mischung wurde einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sich ein starker, dunkelgrüner Niederschlag abschied. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesogen, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Das Gewicht betrug 5,5 g.

Das Filtrat wurde mit Waschwasser und weiterem Wasser auf 500 ccm aufgefüllt. Es enthielt noch Kaliumchromat gelöst, und eine Titration von 100 ccm der Lösung mit $^1/_{10}$ n-Natriumthiosulfat nach Zusatz von Kaliumjodid und Salzsäure ergab, daß auf je 1 Mol Apomorphin etwas mehr als $^1/_2$ Mol Kaliumchromat verbraucht war.

Ein Teil des lufttrockenen Rohproduktes wurde mit Chloroform ausgezogen, das sich tief blau färbte. Beim Abdunsten des filtrierten Chloroformauszuges hinterblieb in der Schale ein dunkelblauer, fast schwarzer, lackartiger Überzug, aber kein kristalliner Rückstand, wie bei der Oxydation mit Merkuriacetat.

Ein weiterer Teil des trockenen Rohproduktes wurde mit heißem Alkohol ausgezogen, der sich blau färbte. Aus dem al-

koholischen Auszug konnte aber keine kristalline Verbindung erhalten werden. Beim Abdunsten des Alkohols hinterblieb nur eine kleine Menge amorpher Masse, ähnlich wie beim Abdunsten des Chloroformauszuges.

Der in Alkohol unlösliche Teil des Rohproduktes wurde zur weiteren Untersuchung wieder getrocknet, zuletzt in einer Porzellanschale im Trockenschrank bei etwa 130°. Nach kurzer Zeit entwichen aus dem Trockenschrank gelbgrüne Dämpfe, und es zeigte sich, daß die Masse stellenweise glühte, wobei schließlich ein graugrüner Rückstand verblieb. Versuche, mit dem beim Ausziehen des Rohproduktes mit Chloroform verbliebenen unlöslichen Rückstande ergaben die gleichen Erscheinungen, aber nur unter bestimmten Bedingungen. Die Versuche wurden teils in Glasröhren, teils in einem Erlenmeyerkolben von 100 ccm ausgeführt, die in einem Paraffinölbad erhitzt wurden. Wurde die Masse feingepulvert und locker liegend erhitzt, so trat das Verglühen erst bei 145—150° ein, dichte Klümpchen der Masse begannen dagegen schon bei 130° zu glühen. In engen Röhren trat das Glühen erst beim Einblasen von Luft ein, am Boden des Kolbens begann die Masse schon bei 130° ohne weiteres zu glühen. Beim Verglühen traten grüngelbe Dämpfe auf, die an der kälteren Glaswandung einen ebenso gefärbten Beschlag bildeten.

Die aus dem Rohprodukt durch Ausziehen mit Chloroform oder Alkohol erhaltene Masse zeigte diese Erscheinungen nicht.

Es wurde deshalb vermutet, daß der unlösliche Anteil des Rohproduktes noch Chromsäure enthielt. Es konnte Apomorphinchromat oder auch das Chromat eines Oxydationsproduktes vorliegen. Das Eintreten des Glühens bei verhältnismäßig niedriger Temperatur ließ vermuten, daß ein Chromat einer sehr leicht oxydierbaren Base vorlag, also eher das Chromat des Apomorphins als das eines Oxydationsproduktes.

Zunächst wurde auf dem gewöhnlichen Wege der qualitativen Analyse festzustellen versucht, ob ein Chromat vorlag. Zu diesem Zwecke wurde eine Probe des in Chloroform unlöslichen

Anteils mit Natriumkarbonatlösung erhitzt. In dem Filtrat konnte aber keine Chromsäure nachgewiesen werden. Das konnte dadurch begründet sein, daß das Apomorphin auf das entstehende Natriumchromat reduzierend einwirkte.

Es wurde deshalb versucht, reines Apomorphinchromat darzustellen, das bisher nicht bekannt ist. Versetzt man eine kalte wässerige Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit einer Lösung von Kaliumchromat, so entsteht, wie auch bei dem Oxydationsversuch beobachtet wurde, ein amorpher gelber Niederschlag, der wahrscheinlich aus Apomorphinchromat $(C_{17}H_{17}O_2N)_2 . H_2CrO_4$ besteht.

$$2\,C_{17}H_{17}O_2N . HCl + K_2CrO_4 = (C_{17}H_{16}O_2N)_2 . H_2CrO_4 + 2\,KCl.$$

Der Niederschlag färbt sich aber durch Oxydation sehr rasch grün. Die Oxydation kann durch das Kaliumchromat bewirkt werden, aber auch durch den Sauerstoff der Luft oder durch beide.

Wird Apomorphin durch neutrales Kaliumchromat oxydiert, so entsteht neben Chromhydroxyd Kaliumhydroxyd, und dann erfolgt sehr leicht auch die Oxydation durch den Luftsauerstoff. Es ist daher kaum möglich, reines gelbes Apomorphinchromat darzustellen, es war aber anzunehmen, daß aus einer möglichst kalten Apomorphinhydrochloridlösung durch Fällung mit kalter Kaliumchromatlösung unter Vermeidung eines Überschusses an letzterer ein Niederschlag erhalten werden konnte, der in der Hauptsache aus Apomorphinchromat bestand. Er wurde rasch abgesogen, mit Wasser, Alkohol und Äther nachgewaschen, im Schwefelsäureexsikkator getrocknet und analysiert.

Die Analyse ergab:

0,5230 g Substanz hinterließen 0,0902 g Cr_2O_3 = 11,6% Cr

berechnet für $(C_{17}H_{17}O_2N)_2 . H_2CrO_4$ = 7,97% Cr.

In dem so gewonnenen unreinen Apomorphinchromat konnte die Chromsäure durch Ausziehen mit heißer Natriumcarbonatlösung ebensowenig nachgewiesen werden, wie bei den Rückständen des Oxydationsversuches mit Kaliumchromat. Das un-

reine Apomorphinchromat zeigte aber beim Erhitzen genau die gleichen Verglüherscheinungen. Es kann also als festgestellt gelten, daß Apomorphinchromat, wenn es auch nicht frei von Oxydationsprodukten des Apomorphins dargestellt werden kann, die Eigenschaft hat, sich bei verhältnismäßig niedriger Temperatur, etwa 130°, zu entzünden und zu verbrennen.

Diese Eigenschaft ist darauf zurückzuführen, daß das Apomorphin als zweiwertiges Phenol außerordentlich leicht oxydierbar ist. Andere Alkaloidchromate zeigen diese Eigenschaft nicht. Zum Vergleich wurde Chininchromat dargestellt. Eine Chininhydrochloridlösung wurde mit Kaliumchromatlösung gefällt und der gelbe Niederschlag aus heißem Wasser umkristallisiert. Es bildet zitronengelbe Nadeln, die, wenn sie unter gleichen Bedingungen wie das Apomorphinchromat erhitzt werden, ohne Zersetzungsmerkmale schmelzen.

Oxydation von Apomorphin mit Kaliumferricyanid.

Wird eine Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit Kaliumferricyanidlösung versetzt und mit Chloroform geschüttelt, so färbt sich dieses blau. Am besten verläuft die Oxydation in mäßig erwärmter wässeriger Lösung unter Zusatz von Natriumacetat.

Eine Lösung von 0,12 g Apomorphinhydrochlorid in 20 ccm Wasser wurde mit einer Lösung von 0,15 g kristallisiertem Natriumacetat in 10 ccm Wasser versetzt, auf dem Wasserbad auf etwa 60° erwärmt und mit einer Lösung von 0,25 g Kaliumferricyanid in 20 ccm Wasser versetzt. Die Flüssigkeit trübte sich erst gelblich. Nach kurzer Zeit entstand eine dunkelgrünblaue flockige Ausscheidung. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch im Scheidetrichter zweimal mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform in einer gewogenen Schale abgedampft. Es hinterblieben 0,05 g eines größtenteils kristallinen Rückstandes, der zweifellos aus Dehydroapomorphinon bestand. Bei einer Wiederholung des Versuches mit einer größeren Menge Apomorphin in weniger stark verdünnter Lösung zeigte sich, daß das

Apomorphin durch das Kaliumferricyanid zum größten Teil als Apomorphinferricyanid ausgefällt und so einer glatten Oxydation entzogen wird. Unter geeigneten Versuchsbedingungen ist es vielleicht möglich, Apomorphin mit Hilfe von Kaliumferricyanid glatt zu Dehydroapomorphinon zu oxydieren. Vorläufig ist die Oxydation mit Merkuriacetat noch der einfachste Weg zur Darstellung von Dehydroapomorphinon.

Apomorphin und Eisenchlorid.

Wird eine alkoholische Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit verdünnter Ferrichloridlösung versetzt, so färbt sie sich dunkelblau. Die Blaufärbung tritt noch deutlich ein, wenn eine Lösung von 0,01 g Apomorphinhydrochlorid in 10 ccm Alkohol mit einem Tropfen einer Verdünnung von 1 ccm Ferrichloridlösung (10% Fe) mit etwa 50 ccm Wasser versetzt wird, die Reaktion wird aber schon durch eine sehr geringe Menge freier Salzsäure verhindert.

Es wurde versucht, durch Erhitzen einer mit Natriumacetat und Essigsäure versetzten Lösung von Apomorphinhydrochlorid mit Ferrichloridlösung Dehydroapomorphinon zu gewinnen. Der mit der abgekühlten Mischung geschüttelte Äther färbte sich aber kaum, so daß eine Oxydation des Apomorphins zu Dehydroapomorphinon durch Ferrichlorid in essigsaurer Lösung, wie bei der Oxydation mit Merkuriacetat, nicht festgestellt werden konnte. Die Blaufärbung einer alkoholischen Apomorphinlösung durch Ferrichlorid scheint demnach eine reine Ferri-Reaktion eines Phenols zu sein.

Oxydation von Apomorphin mit Merkuriacetat.

Dehydroapomorphinon.

Darstellung: Das bei der Reaktion nach *Grimbert* und *Leclère* entstehende kristalline Dehydroapomorphinon, $C_{17}H_{13}O_2N$, läßt sich mit einer Ausbeute von über 80% der Berechnung auf folgende Weise leicht darstellen:

Eine Lösung von 3,17 g $= {}^1/_{100}$ Mol Apomorphinhydrochlorid, $C_{17}H_{17}O_2N \cdot HCl + {}^3/_4 H_2O$, in 100 ccm Wasser wird in einem

Erlenmeyerkolben von 300 ccm mit einer Lösung von 1,36 g = $^1/_{100}$ Mol Natriumacetat, $CH_3COONa + 3\,H_2O$, in 10 ccm Wasser und 3—4 Tropfen verdünnter Essigsäure (30%ig) versetzt und fast bis zum Sieden erhitzt (auf Wasserbad). Die heiße grüne Lösung wird dann rasch unter Umschwenken mit einer heißen Lösung von 6,4 g Merkuriacetat in 40 ccm Wasser und 2 ccm Eisessig versetzt. Es entsteht sofort ein dunkelblauer Niederschlag, der sich teilweise an der Glaswand festsetzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesogen, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Der trockene Niederschlag dessen Gewicht etwa 6,5 g beträgt, wird 3—4 mal mit je 30 ccm Chloroform unter Erwärmen aus dem Wasserbad ausgezogen. Die Auszüge werden durch dichtes Papier filtriert und in einer Schale bei etwa 30—35° abgedunstet. Der Rückstand ist gleichmäßig kristallin und dunkelpurpurn gefärbt. Die Kristalle bilden flache Nadeln, die zu Rosetten vereinigt sind. Bei einem Versuch wurden rund 1,9 g Dehydroapomorphinon erhalten = etwa 72% der berechneten Menge.

Da zur Oxydation der Gesamtmenge des Apomorphins die zunächt verwendete Menge Merkuriacetat nicht ausreichte, wurde das Filtrat vom ersten Niederschlag wieder erhitzt und nochmals mit einer heißen Lösung von 2 g Merkuriacetat versetzt.

Der abgesogene Niederschlag wurde wieder mit Chloroform ausgezogen. Bei einem Versuch wurden auf diese Weise noch weitere 0,3 g Dehydroapomorphinon gewonnen. Aus dem noch grün gefärbten Filtra konnten durch Ausschütteln mit Chloroform noch etwa 0,04 g Dehydroapomorphinon gewonnen werden, so daß die Gesamtmenge 2,25 g Dehydroapomorphinon aus 3,17 g Apomorphinhydrochlorid betrug = etwa 85% der berechneten Menge.

Man kann die Oxydation auch gleich mit einer ausreichenden Menge Merkuriacetat ausführen. Das so gewonnene Dehydroapomorphinon ist aber nicht so rein, wie nach dem ersten Verfahren. Neben den Kristallen zeigen sich in dem Verdunstungsrückstand amorphe dunkelgrünblaue lackartige Schichten. Da die

Reinigung des Dehydroapomorphinons durch Umkristallisieren Schwierigkeiten macht, ist das erste Verfahren vorzuziehen. Das aus Chloroform durch Abdunsten der Lösung kristallisierte Dehydroapomorphinon enthält auch nach längerem Trocknen über Schwefelsäure noch etwas Chloroform, von dem es durch Trocknen bei 100° befreit werden kann. Durch Umkristallisieren aus Alkohol kann es gereinigt werden, indem man eine heiß gesättigte alkoholische Lösung mit heißem Wasser versetzt. Beim Abkühlen scheidet sich dann das Dehydroapomorphinon in flachen dunkelpurpur gefärbten Nadeln aus.

Analysen:

Gefunden I 77,30% C, 5,19% H, 5,29% N

„ II 77,31% C, 5,04% H, —

Berechnet für $C_{17}H_{13}O_2N$ 77,53 C%, 4,98 H%, 5,32 N%.

Eigenschaften: Das Dehydroapomorphinon kristallisiert aus einer Lösung in Chloroform beim Verdunsten des Lösungsmittels in flachen dunkelpurpurnen Nadeln, die zu Rosetten vereinigt sind (Bild 8). Aus einer heiß gesättigten Lösung in Alkohol scheidet es sich beim Erkalten nur langsam aus. Versetzt man die heiße Lösung mit Wasser, so scheidet sich das Dehydroapomorphinon ebenfalls in dunkelpurpurnen Nadeln aus.

Es hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Bei langsamem Erhitzen auf einem Metallblock zeigt es bis 250° äußerlich kaum eine Veränderung. Wird es aber auf den bereits auf 250° erhitzten Block gebracht, so schmilzt es unter Zersetzung. Durch eine Reihe von Versuchen unter Vergleichen mit Stoffen von bestimmten Schmelzpunkten konnte festgestellt werden, daß der Zersetzungspunkt des Dehydroapomorphinons bei etwa 180° liegt.

Die Löslichkeit des Dehydroapomorphinons in verschiedenen Lösungsmitteln ist sehr verschieden, und besonders auffällige Unterschiede zeigen die Farben der Lösungen.

Am leichtesten löst es sich in Chloroform, etwa 1 g Dehydroapomorphinon in 8 g Chloroform. Die Lösung ist außerordentlich tief blau gefärbt; sie ist in einer Verdünnung von 1 mg

Dehydroapomorphinon in 1000 ccm Chloroform in 10 cm dicker Schicht noch deutlich blau.

Dadurch erklärt sich auch die große Empfindlichkeit der Apomorphinreaktion nach *Grimbert* und *Leclère*.

In kaltem Alkohol löst sich Dehydroapomorphinon nur im Verhältnis von 1 zu 200. Die Lösung ist ebenfalls tiefblau gefärbt. Die Farbentiefe der alkoholischen Lösung ist etwa die gleiche wie die von wässerigen Methylenblaulösungen gleicher Konzentration. In Methanol und den beiden Propanolen löst es sich mit der gleichen blauen Farbe wie in Äthylalkohol, ebenso, wie schon von *Grimbert* und *Leclère* gefunden wurde, in Amylalkohol.

Die Lösungen in Äthylenglykol und in Glycerin sowie in Eisessig sind grünblau gefärbt. Die Lösung in Äther zeigt eine blaustichige rote Farbe, etwa wie eine wässerige Kaliumpermanganatlösung von gleicher Farbstärke. Eine Lösung in Schwefelkohlenstoff ist rot mit einem stärker blauen Ton als bei der ätherischen Lösung.

Ebenso zeigen die Lösungen in Benzol, Toluol und Xylol eine blaustichig rote Farbe.

Erwärmt man Dehydroapomorphinon mit farblosem Phenol, so entsteht eine grüne Schmelze, die vielleicht eine chinhydronartige Molekelverbindung enthält. Auf Zusatz von wenig Alkohol ändert sich die Farbe nicht, bei größerem Zusatz von Alkohol zeigt die Lösung aber wieder die blaue Farbe einer rein alkoholischen Lösung des Dehydroapomorphinons.

Erwärmt man die grüne Schmelze mit Phenol längere Zeit auf einem Uhrglas au dem Wasserbad, so verflüchtet sich das Phenol vollständig und es hinterbleibt reines kristallines Dehydroapomorphinon.

Versuche zur Darstellung von Chinhydronen mit zweiwertigen Phenolen, Hydrochinon, Brenzkatechin, Tetrabrombrenzkatechin, hatten keinen Erfolg. Schmilzt man Dehydroapomorphinon mit diesen Phenolen zusammen durch

gelindes Erwärmen, so entstehen grüne Schmelzen, die vielleicht Chinhydrone enthalten. Auf Zusatz von Alkohol tritt aber wieder die blaue Färbung einer Dehydroapomorphinonlösung ein.

Das Dehydroapomorphinon hat ausgeprägte Eigenschaften eines Farbstoffes. Wolle und Seide werden beim Kochen mit einer alkoholisch-wässerigen Lösung von Dehydroapomorphinon schön dunkelgrün gefärbt. Der Farbstoff kann der Faser durch Alkohol, Essigsäure und andere Lösungsmittel nicht oder nur sehr schwer wieder entzogen werden.

Salzbildung. Das Dehydroapomorphinon ist nur noch eine äußerst schwache Base. Es bildet nur mit einigen Mineralsäuren Salze, die durch Wasser und auch durch Alkohol wieder vollständig in Base und Säure zerlegt werden. Aus wässeriger Lösung sind die Salze überhaupt nicht darstellbar, aus alkoholischer Lösung nur bei großem Überschuß und großer Konzentration an Säure. Schüttelt man trockenes Dehydroapomorphinon mit Normalsalzsäure, so nimmt die Säure nicht mehr von der Base auf, als reines Wasser, die Säure bleibt ebenso wie reines Wasser so gut wie farblos. Auch beim Erhitzen färbt sich die Säure nicht stärker als reines Wasser, und zwar mit der gleichen grünen Farbe, die eine wässerige Dehydroapomorphinonlösung zeigt.

Versetzt man eine Lösung von 5 mg Dehydroapomorphinon in 1 ccm Weingeist mit 10 ccm n-Salzsäure, so zeigt die Mischung die gleiche grüne Farbe, wie eine Mischung von 1 ccm der weingeistigen Lösung mit 10 ccm reinem Wasser. Schüttelt man beide Mischungen mit je 5 ccm Chloroform, so nimmt dieses fast die Gesamtmenge des Dehydroapomorphinons auf. Es ist in beiden Fällen gleich stark blau gefärbt und die wässerige Lösung zeigt nur noch eine sehr schwache Grünfärbung.

Versetzt man eine Lösung von etwa 0,01 g Dehydroapomorphinon in 2 ccm Alkohol mit einem Tropfen starker Salzsäure (25%ig), so tritt nur eine geringe Änderung der tiefblauen Farbe nach Violett ein, obgleich die in einem Tropfen der Salzsäure

enthaltene Menge Chlorwasserstoff, etwa 0,015 g HCl, zur Salzbildung mit mehr als 0,100 g Dehydroapomorphinon ausreicht. Erst bei weiterem Zusatz von Salzsäure wird die Farbe der Lösung allmählich dunkelviolettrot und auf Zusatz von 4—5 Tropfen Salzsäure blutrot. Aus dieser Lösung scheiden sich beim Stehen dunkelrote rechteckige schmale Blättchen aus, die zweifellos aus dem Hydrochlorid des Dehydroapomorphinons bestehen.

Versuche, die Kristalle analysenrein zu gewinnen, mißlangen. Das Salz ließ sich zwar durch Absaugen von der Mutterlauge leicht trennen, wurde aber beim Nachwaschen mit Alkohol sofort wieder vollständig zerlegt. Auch durch Abdunstenlassen des Lösungsmittels konnte das Hydrochlorid nicht rein erhalten werden. Die Lösung wurde allmählich mißfarbig grünbraun, und schließlich hinterblieb nur ein amorpher dunkelgrüner Rückstand, der keinen Chlorwasserstoff mehr enthielt. Das Dehydroapomorphinon war dabei durch die Wirkung der Salzsäure auch zersetzt.

Weniger leicht als durch Alkohol und Wasser wird das Hydrochlorid durch Essigsäure zerlegt. Eine Lösung von etwa 0,01 g Dehydroapomorphinon in 1—2 ccm Eisessig wird schon durch einen Tropfen Salzsäure (25%ig) blutrot gefärbt. Aus der Lösung scheiden sich allmählich ähnliche Kristalle aus wie aus der alkoholischen Lösung. Auch in diesem Falle gelang es nicht, die Kristalle zu isolieren.

Die Darstellung des festen Hydrochlorids gelingt aber, wenn man in eine Lösung von Dehydroapomorphinon in Chloroform trocknen Chlorwasserstoff leitet und den braunen Niederschlag rasch absaugt.

Die Analyse des so gewonnenen Salzes ergab einen Gehalt von 12,31% HCl. Für die Formel $C_{17}H_{13}O_2N \cdot HCl$ berechnet sich ein Gehalt von 12,17% HCl.

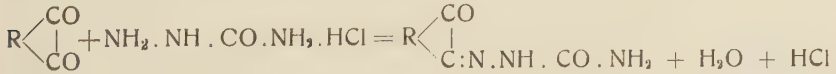
An der Luft ist das Salz sehr wenig beständig. Es verliert sehr rasch Chlorwasserstoff, und das Dehydroapomorphinon wird mehr oder weniger zersetzt.

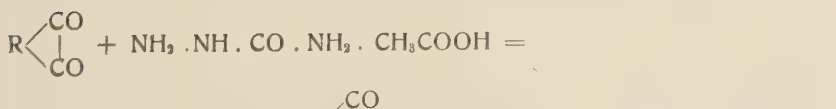
Gegen Schwefelsäure verhält sich das Dehydroapomorphinon sehr ähnlich wie gegen Salzsäure. Versetzt man eine Lösung von 0,01 g Dehydroapomorphinon in 2 ccm Alkohol mit einem Tropfen verdünnter Schwefelsäure (15%ig), so tritt kaum eine Farbenänderung ein, obgleich die Menge der Schwefelsäure viel größer ist, als zur Salzbildung nötig. Erst nach Zusatz von 4—5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure ist die Lösung blutrot gefärbt, und aus dieser Lösung scheiden sich beim Stehen rotbraune Kristalle aus, die den Kristallen des Hydrochlorids ähnlich sind. Zuweilen entstanden auch eigenartige Zwillingskristalle, deren Form an Schmetterlinge erinnerte. Auch die Trennung des Sulfats von der alkoholischen Mutterlauge war nicht möglich, das Verdunstenlassen des Lösungsmittels ist bei Anwendung des Überschusses von Schwefelsäure natürlich ausgeschlossen.

Dehydroapomorphinon und Semicarbazid.

Chinone bilden mit Semicarbazid, $NH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$ sehr leicht Semicarbazon, und zwar in der Regel die Monosemicarbazone

Die Bildung erfolgt sowohl in salzsaurer wie in essigsaurer Lösung, also sowohl mit Semicarbazidhydrochlorid allein, wie unter Zusatz von Natriumacetat und Essigsäure.





In einem Vorversuch wurde etwa 1 ccm einer kaltgesättigten alkoholischen Lösung von Dehydroapomorphinon mit einer Lösung von etwa 0,1 g Semicarbazidhydrochlorid in je 0,5 ccm Wasser und Alkohol versetzt und die Mischung erhitzt. Sie färbte sich dunkel gelbrot und gab beim Verdünnen mit kaltem Wasser sofort eine dunkelbraune Ausscheidung, die unter dem Mikroskop die in Bild 1 wiedergegebenen eigenartigen S-Formen zeigte.

Zur Darstellung einer größeren Menge des Semicarbazons wurden 0,3 g Dehydroapomorphinon mit Alkohol sehr fein verrieben, mit im ganzen 60 ccm Alkohol auf dem Wasserbad erhitzt, die Lösung filtriert, wieder erhitzt und mit einer heißen Lösung von 3 g Semicarbazidhydrochlorid in 120 ccm Wasser versetzt. Die Mischung färbte sich sofort dunkelrotbraun. Die sehr rasch auftretende Abscheidung wurde nach dem Erkalten abgesogen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Verbindung bildete ein fast schwarzes Pulver, das unter dem Mikroskop rundliche Körper ohne deutliche Kristallstruktur zeigte. Die Menge betrug 0,32 g. Die Verbindung war frei von Chlor, war also kein Hydrochlorid eines Semicarbazons.

In einem weiteren Versuch wurden 0,5 g Dehydroapomorphinon in 20 ccm heißem Eisessig gelöst und die Lösung mit einer heißen Lösung von 1,5 g Semicarbazidhydrochlorid in 10 ccm 2 n-Natriumacetatlösung versetzt. Die Mischung färbte sich sofort rot. Beim Abkühlen trat nur eine geringe Abscheidung auf. Die Mischung wurde deshalb mit etwa 5 ccm Wasser versetzt. Die nach längerem Stehen entstandene Ausscheidung wurde abgesogen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Gewicht betrug 0,22 g.

Das Filtrat war noch stark bräunlich-rotgelb gefärbt und gab nach Zusatz von 25 ccm Wasser in etwa 20 Stunden noch eine weitere Ausscheidung in einer Menge von 0,27 g. Auch die hiervon abfiltrierte Flüssigkeit war noch ziemlich stark gefärbt, gab aber auf weiteren Wasserzusatz keine Trübung mehr.

Das Semicarbazon zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt. Es zersetzte sich auf dem Eisenblock bei etwa 260°, lebhafter bei

270°. In Wasser ist es unlöslich. Es löst sich schwer in Alkohol, leichter in heißem Eisessig und in Chloroform. Die Lösungen in Alkohol und Chloroform sind stark gelbrot, die Lösung in Eisessig dunkelbraunrot gefärbt. Beim Ausschütteln der mit Wasser verdünnten alkoholischen Lösung mit Äther färbt sich dieser gelbrot, nimmt aber nur sehr wenig Semicarbazon auf.

Kristallbildung. Die eigenartige S-Form der im Vorversuch erhaltenen Ausscheidung des Semicarbazons gab Veranlassung, eine große Zahl von Kristallisationsversuchen auszuführen. Die Versuche ergaben, daß das Semicarbazon nicht nur in S-förmigen Kristalliten auftritt, sondern auch regelrechte Kristalle zu bilden vermag, und daß die S-Form nur unter bestimmten Bedingungen auftritt. Wurde eine heiße alkoholische Lösung des Semicarbazons mit viel Wasser versetzt, so schieden sich äußerst feine haarartige Nädelchen, sog. Trichite, ab, die wohl zum Teil verbogen waren, aber nicht die gleichmäßige S-Form zeigten (Bild 2).

Versetzt man eine Lösung des Semicarbazons in heißem Eisessig mit kaltem Wasser, so scheiden sich sehr kleine kurze Nadeln ab, die alle vollkommen gerade sind. Läßt man die Kristalle sich langsamer abscheiden, so werden die Nadeln größer. Eine Lösung von etwa 0,1 g Semicarbazon in 5 ccm heißem Eisessig wurde erst mit 1 ccm Wasser und in Zwischenzeiträumen von etwa 2 Stunden weiter mit je 1 ccm Wasser versetzt. Die Ausscheidung zeigte die in Bild 3 wiedergegebene Kristallform.

Da die S-förmigen Gebilde durch Umkristallisieren des Rohproduktes zunächst nicht wieder erhalten werden konnten, wurde versucht, sie durch Wiederholung der Darstellungsversuche wiederzugewinnen.

Die in Bild 4 wiedergegebenen S-Formen entstanden auf folgende Weise: 1 ccm einer heißen gesättigten alkoholischen Lösung von Dehydroapomorphinon wurde mit einer heißen Lösung von

0,05 g Semicarbazidhydrochlorid in 2 ccm Wasser versetzt und eine halbe Stunde ruhig stehen gelassen.

Die Größe der S-förmigen Gebilde ist, wie zu erwarten war, stark abhängig von der Konzentration der Lösung, von der Temperatur und von der Zeit, in der sich das Semicarbazon bildet.

1 ccm einer kalten gesättigten alkoholischen Lösung von Dehydroapomorphinon wurde mit einer kalten Lösung von 0,1 g Semicarbazidhydrochlorid in 0,5 ccm Wasser und 0,5 ccm Alkohol versetzt und die Mischung ruhig stehen gelassen. Es zeigten sich die in Bild 5 wiedergegebenen Gebilde, die zwar stark gekrümmt sind, aber doch schon Andeutung von Kristallstruktur erkennen lassen. Grade Kristalle traten nicht auf.

Ähnlich gekrümmte Gebilde in den verschiedensten Formen und Größen wurden auf folgende Weise erhalten: Eine Lösung von 0,25 g Dehydroapomorphinon in 50 ccm Alkohol wurde kalt mit einer Lösung von 0,5 g Semicarbazidhydrochlorid in 2,5 ccm 2,5 n-Natriumacetatlösung versetzt und die Mischung auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen war nach eintägigem Stehen ein Niederschlag entstanden, der die im Bild 6 und 7 wiedergegebenen Formen zeigte. Vereinzelt traten bei diesem Versuch auch fast grade Kristalle auf.

Die Aufnahmen der Bilder sind alle bei gleicher Vergrößerung gemacht, linear 1 : 100.

Das Semicarbazon des Dehydroapomorphinons kann also regelrechte Kristalle bilden oder stark gebogene Kristallite. Die letzteren sind unter bestimmten Bedingungen sehr gleichmäßig S-förmig gebogen und von sehr gleichmäßiger Größe. Der Längsdurchmesser der in Bild 4 wiedergegebenen S-Gebilde betrug etwa 0,05—0,08 mm. Danach läßt sich die Größe der Gebilde auf den übrigen Bildern schätzen.

Aus dem in Bild 4 wiedergegebenen Semicarbazon konnten ähnliche S-Gebilde auch durch Auflösen in heißem Alkohol und Versetzen der heißen filtrierten Lösung mit etwa der fünffachen Menge heißen Wassers wiedererhalten werden. Die Gebilde waren

zwar nicht so stark gekrümmt wie die in Bild 4, aber doch alle von gleichmäßiger schlanker S-Form. Nach mehrtägigem Stehen der Gebilde in der Mutterlauge waren die S-Formen schlanker geworden, teilweise hatten die Gebilde auch die in Bild 2 wiedergegebenen Formen angenommen.

Bemerkenswert ist noch, daß bei den S-Formen häufig Mehrlingsgebilde auftreten, die in der Mitte zusammengewachsen sind. Nicht selten findet man regelrechte Formen gekrümmter Hakenkreuze.

Die Ursache der Erscheinung, daß das Semicarbazon des Dehydroapomorphinons sowohl gerade Kristallnadeln wie regelmäßig geformte Kristallite bilden kann, ist noch völlig ungeklärt.

Vielleicht kann man auch die S-Gebilde als regelmäßig gebaute Kristalle ansprechen. Es wäre denkbar, daß bei der Bildung der haarfeinen Kristalle in der Längsachse eine Spannung von bestimmter Größe auftritt, die dann bei rascher Ausscheidung der Kristalle zu einer Krümmung führt.

Man muß dann weiter annehmen, daß die Krümmung nicht in einer Ebene erfolgt, sondern daß die Kristalle korkenzieherartig gewunden sind.

Die nähere Feststellung der Ursache dieser höchst auffallenden Formenbildung des Semicarbazons muß einer weiteren Untersuchung vorbehalten bleiben.

Die Analyse des durch Umkristallisieren aus heißem Eisessig unter Zusatz von Wasser gereinigten, bei 100° getrockneten Semicarbazons ergab folgende Werte:

4,522 mg Substanz ergaben 11,145 mg CO_2 = 67,22% C
und 2,09 mg H_2O = 5,17% H.
3,626 mg Substanz ergaben 0,535 ccm N_2 bei t = 26°, p = 749 mm
= 0,621 mg N_2 = 16,62% N.

Für die Formel $C_{17}H_{15}ON : N . NH . CO . NH_2$ berechnen sich:

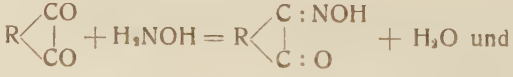
67,46% C, 5,03% H, 17,50% N.

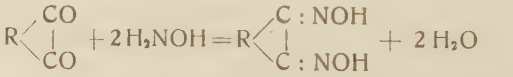
Mit einer Molekel Dehydroapomorphinon hatte sich eine Molekel Semicarbazid umgesetzt. Die Konstitutionsformel des Semicarbazons ist die auf Seite 52 wiedergegebene Formel I oder II, da nicht feststeht, welche der beiden CO-Gruppen an der Umsetzung teilnimmt.

Über die chemischen Eigenschaften des Semicarbazons ist noch Folgendes zu bemerken: Das Semicarbazon hat kaum basische Eigenschaften. Versetzt man die gelbrote alkoholische Lösung tropfenweise mit Salzsäure (25%), so wird die Färbung dunkler und mehr blutrot. Wird die Mischung mit Wasser versetzt, so scheidet sich das Semicarbazon wieder fast vollständig aus in höchst feinen, zu Sternchen vereinigten Nadeln. In konzentrierter Salzsäure löst sich das trockene Semicarbazon mit roter Farbe. Aus der Lösung wird es durch Wasser ebenfalls fast vollständig wieder in feinen, zu Sternchen vereinigten Nadeln abgeschieden.

Dehydroapomorphinon und Hydroxylamin.

Chinone bilden mit Hydroxylamin sowohl Mono- wie Dioxime:





Am leichtesten werden die Monooxime erhalten.

0,26 g Dehydroapomorphinon wurden mit wenig Alkohol sehr fein angerieben, mit 50 ccm Alkohol zum Sieden erhitzt und die heiße filtrierte Lösung mit einer Lösung von 0,14 g krist. Natriumacetat in 5 ccm Wasser und einer Lösung von 0,1 g Hydroxylaminhydrochlorid in 2—3 ccm Wasser versetzt. Die Mischung wurde am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erhitzt, wobei sie sich sehr rasch rot färbte. Aus der etwa 1 Stunde lang erhitz-

ten Lösung schied sich beim Erkalten fast nichts aus. Erst nach Zusatz von etwa der gleichen Menge Wasser hatte sich nach etwa 24 Stunden ein dunkler Niederschlag abgeschieden, der nach dem Absaugen, Waschen mit verdünntem Alhohol (etwa 50%) und Trocknen ein braunschwarzes Pulver ohne deutliche Kristallstruktur bildete. Das Gewicht betrug 0,24 g.

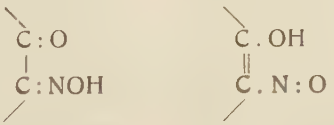
Das Oxim war in allen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Aus einer heißen Lösung von etwa 0,1 g des Oxims in 20 ccm Methanol wurden nach Zusatz von 10 ccm heißem Wasser und eintägigem Stehen sehr kleine kurze Nadeln erhalten.

Die Analyse ergab folgende Werte:

5,518 mg Substanz ergaben 14,825 mg CO_2 = 73,27% C
2,650 mg H_2O = 5,37% H.
10,16 mg Substanz ergaben 0,874 ccm N_2, t = 18°, p = 745 mm
= 1,005 mg N_2 = 9,89% N.

Daraus berechnet sich die Formel $C_{17}H_{13}ON : NOH$ mit 73,35% C, 5,07% H, 10,07% N.

Mit einer Molekel Dehydroapomorphinon hat sich eine Molekel Hydroxylamin umgesetzt, und das Oxim hat die auf Seite 52 wiedergegebene Konstitutionsformel I oder II. Für das Oxim kommt auch noch die Enolformel der Oxynitrosoverbindung in Frage:

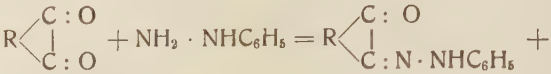


Oxim Oxynitrosoverbindung

Das Oxim des Dehydroapomorphinons ist in Wasser unlöslich, in Methanol und Äthanol löst es sich schwer, leichter in Chloroform. Die Lösungen sind gelbrot gefärbt. Es hat keinen scharfen Schmelzpunkt. Beim Erhitzen auf dem Eisenblock zersetzt es sich bei etwa 125° ziemlich rasch.

Dehydroapomorphinon und Phenylhydrazin.

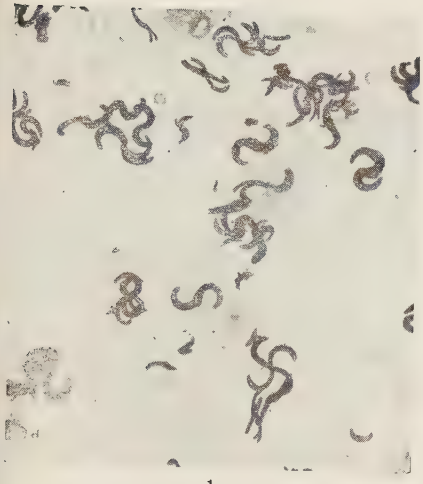
Chinone können mit Phenylhydrazin Phenylhydrazone bilden, in der Regel die Mono-Phenylhydrazone. Die Bildung erfolgt am besten in essigsaurer Lösung unter Ausschaltung von Mineralsäuren.



0,5 g Dehydroapomorphinon wurden mit 50 ccm Alkohol sehr fein verrieben und die Mischung in einem Kolben mit einer Lösung von 1 g farblosem Phenylhydrazin in 0,5 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser versetzt. Die Mischung färbte sich sofort tiefcarminrot. Die Mischung wurde am Rückflußkühler eine Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Erkalten hatte sich nach einiger Zeit eine feinkörnige Ausscheidung gebildet, die abgesogen und mit wenig Alkohol gewaschen wurde. Nach dem Trocknen betrug das Gewicht 0,16 g.

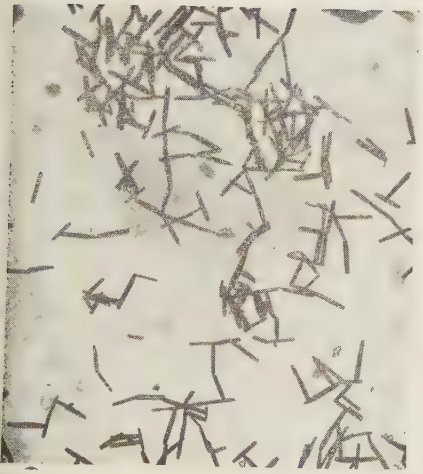
Das Filtrat wurde wieder auf dem Wasserbad erhitzt und unter Umschwenken mit 15 ccm heißem Wasser versetzt. Nach etwa 15 Stunden konnten weitere 0,15 g Ausscheidung gesammelt werden und aus dem wieder erhitzten und mit weiteren 15 ccm Wasser versetzten Filtrat nochmals 0,11 g, im ganzen also 0,43 g.

Das so gewonnene Phenylhydrazon bildete ein feinkörniges braunviolettes Pulver ohne deutliche Kristallstruktur. Beim Erhitzen auf dem Eisenblock schmilzt das Phenylhydrazon bei etwa 170°. Es ist in Wasser unlöslich, löslich in Alkohol, Eisessig und Chloroform. Die Lösungen sind leuchtend carminrot gefärbt. Läßt man eine kleine Menge der Lösungen auf einem Uhrglas abdunsten, so hinterbleibt eine lackartige Schicht, die in der Durchsicht rein rot gefärbt ist und an der Oberfläche Kupferglanz zeigt. Bei nicht zu geringer Schichtdicke kann die Oberfläche das Aussehen von hochglänzend poliertem Kupfer zeigen.



1

2



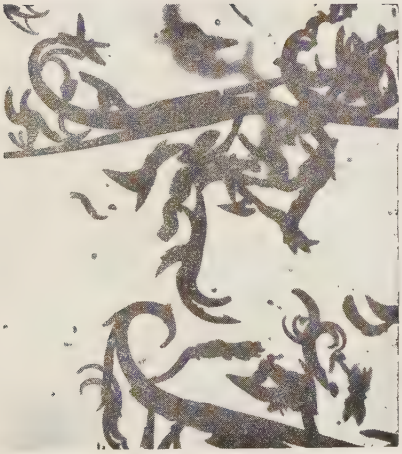
3

4

Bild 1–4: Semicarbazon des Dehydroapomorphinons
(Vergr. 1 : 100)

5

6



7

8

Bild 5—7: Semicarbazon des Dehydroapomorphinons
(Vergr. 1 : 100)

Bild 8: Dehydroapomorphinon
(Vergr. 1 : 15)

Das rote Phenylhydrazon bildet mit Salzsäure ein tiefblaues Hydrochlorid, das aber durch Wasser und Alkohol wieder zerlegt wird und auch in trockenem Zustande an der Luft die Salzsäure wieder vollständig abgibt, auch schon bei gewöhnlicher Temperatur, rascher beim Erhitzen im Trockenschrank. Die Darstellung des trockenen Hydrochlorids gelang auf folgende Weise: Eine kleine Menge des fein zerriebenen Phenylhydrazons, 0,0815 g, wurde in einem flachen Wägeglas mit 2 ccm Alkohol und 10 Tropfen Salzsäure (25%) versetzt und das Glas 1 Tag offen stehengelassen, um den Alkohol verdunsten zu lassen. Das Wägeglas wurde dann in einen Schwefelsäureexsikkator gestellt, zusammen mit einem kleinen Schälchen mit etwas Natriumchlorid, aus dem durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure Chlorwasserstoff entwickelt wurde. Nach 24 Stunden war das tief blaue, an der Oberfläche cantharidengrün schimmernde Hydrochlorid trocken. Vor der Wägung wurde aus dem Wägeglas durch rasches Einblasen von trockener Luft der Chlorwasserstoff entfernt. Das Gewicht des Hydrochlorids betrug 0,0992 g, so daß eine Gewichtszunahme von 0,0992 — 0,0815 = 0,0177 g = 21,70% stattgefunden hatte. Diese Gewichtszunahme entspricht einer Anlagerung von 2 HCl an die Phenylhydrazonmolekel.

Das Wägeglas mit dem Hydrochlorid wurde im Trockenschrank 5 Stunden auf etwa 100° erhitzt. Das Gewicht des nun roten Inhalts betrug 0,0826 g, war also nur 1 mg mehr als die ursprüngliche Menge des Phenylhydrazons. Das Hydrochlorid hatte also die Gesamtmenge des Chlorwasserstoffs wieder abgegeben.

Wegen des leichten Zerfalls gelingt es nicht, das Hydrochlorid deutlich kristallin zu erhalten. Ebensowenig gelang es, das freie Phenylhydrazon in deutlichen Kristallen darzustellen.

Aus einer heiß gesättigten alkoholischen Lösung schieden sich bei längerem Stehen an den Wandungen des Glases Wärzchen und kugelige Gebilde ab, die aber keine deutliche Kristallstruktur zeigten. Versetzt man eine alkoholische Lösung mit der gleichen oder doppelten Menge Wasser, so entsteht eine trübe

Mischung, die in der Durchsicht violett, in der Aufsicht metallisch gelbrot erscheint und den Eindruck einer kolloiden Lösung macht. Auch nach tagelangem Stehen hatte sich nichts Absaugbares ausgeschieden. Unter dem Mikroskop zeigte die trübe Flüssigkeit höchst feine Teilchen in lebhafter Bewegung.

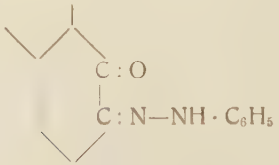
Die Analyse des Phenylhydrazons ergab folgende Werte:

4,776 mg Substanz ergaben 13,655 mg CO_2 = 77,98% C
und 2,300 mg H_2O = 5,39% H.
8,505 mg Substanz ergaben 0,859 ccm N_2 bei t = 24° und
p = 748 mm = 0,9724 mg N_2 = 11,44% C.

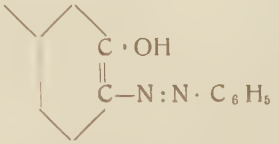
Nimmt man an, daß sich eine Dehydroapomorphinonmolekel mit 1 Molekel Phenylhydrazin umsetzt, so ergibt sich die Formel $C_{17}H_{15}ON : N \cdot NH \cdot C_6H_5$, für welche sich 78,15% C, 5,42% H, 11,9% N berechnen.

Für das Hydrochlorid $C_{17}H_{15}ON : N \cdot NH \cdot C_6H_5 \cdot 2\,HCl$ berechnet sich ein HCl-Gehalt von 17,12%, gefunden wurde (aus der Gewichtszunahme) ein HCl-Gehalt von 17,95%.

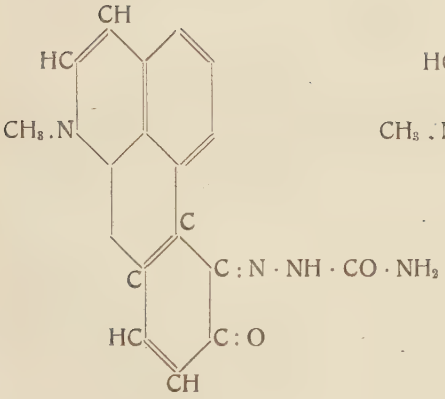
Für das Phenylhydrazon kommen wie für das Semicarbazon 2 Konstitutionsformeln in Frage, die auf S. 52 wiedergegeben sind. Die außerordentlich tiefe Farbe des Phenylhydrazons (rot) und des Hydrochlorids (blau) läßt auch die Annahme der Konstitution einer Pseudooxyazoverbindung zu:



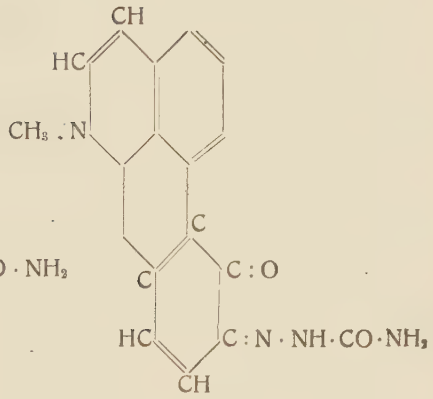
Phenylhydrazon



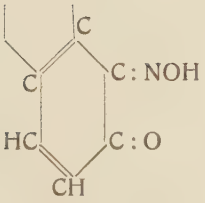
Pseudooxyazoverbindung



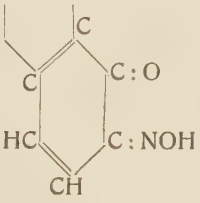
Semicarbazon I



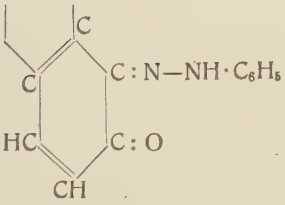
Semicarbazon II



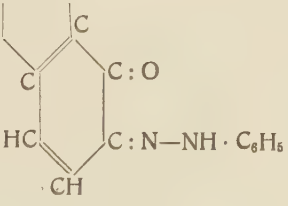
Oxim I



Oxim II



Phenylhydrazon I



Phenylhydrazon II

Zusammenfassung.

Das Ergebnis der Untersuchungen klärt die bei den auf Oxydation beruhenden Farbenreaktionen des Apomorphins vorsichgehenden Umsetzungen nur teilweise auf. Die Möglichkeiten von Oxydationen des Apomorphins sind so zahlreich, daß eine vollständige Aufklärung den Rahmen einer Doktorarbeit weit überschreitet.

Es wurde gefunden, daß bei verhältnismäßig milder Oxydation des Apomorphins mindestens 4 verschiedene Stoffe entstehen, je nachdem die Oxydation in neutraler, schwach alkalischer, stark alkalischer, oder schwach saurer Lösung verläuft.

I. In neutraler oder schwach alkalischer Lösung (mit Natriumbikarbonat) wird Apomorphin bei gewöhnlicher Temperatur durch Sauerstoff in der Hauptsache zu einem amorphen, dunkelgrünen Stoff, Apomorphin-Grün, oxydiert, der Äther schwach violett, Chloroform schwach blau färbt. Dieser Stoff entsteht auch beim Grünwerden von Apomorphinhydrochloridlösungen, aus denen durch Alkalisilikat allmählich Apomorphin frei wird, das durch den Sauerstoff der Luft oxydiert wird.

Ia. In heißer Lösung entsteht durch die Oxydation mit Sauerstoff neben Apomorphin-Grün ein schwach gelb gefärbter neutraler Stoff, dessen Lösungen in Äther-Alkohol, Chloroform sehr stark blau oder violettblau fluorescieren = Apomorphin-Fluorescenz.

II. In neutraler oder schwach alkalischer Lösung (mit Natriumacetat oder Natriumbikarbonat) wird Apomorphin durch Jod, Kaliumdichromat, Kaliumchromat und Kaliumferricyanid zum kleinen Teil zu einem Chinon (Dehydroapomorphinon, s. IV) oxydiert, das aus alkali-

scher Lösung mit tief violettroter Farbe in Äther, mit tief blauer Farbe in Chloroform übergeht. Ein großer Teil des Apomorphins wird bei Anwendung der genannten Oxydationsmittel zu Apomorphin-Grün (s. I) oxydiert, oder wie bei Kaliumchromat und Kaliumferricyanid als unlösliches Salz (Chromat oder Ferricyanid) ausgefällt.

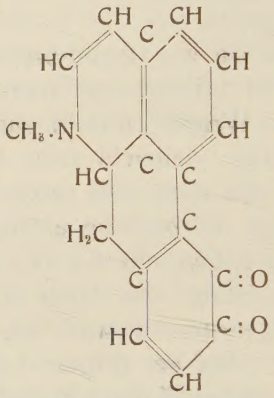
III. Bei der Oxydation von Apomorphin mit Sauerstoff in stark alkalischer Lösung (mit Kaliumhydroxyd im Überschuß) nach *Mayer* und *Wright* entsteht anfangs in sehr geringer Menge Apomorphin-Grün, vielleicht auch das Chinon (Dehydroapomorphinon, s. IV), die aber sehr rasch weiter verändert werden. Als sehr beständige Verbindung entsteht, wie schon *Mayer* und *Wright* festgestellt haben, ein saurer Farbstoff, der aus salzsaurer Lösung von Äther mit der gleichen tief violettroten Farbe aufgenommen wird wie das Chinon aus alkalischer Lösung. Aus der grünen Lösung in Natriumkarbonatlösung wird der Farbstoff durch Salzsäure in blauen Flocken ausgefällt. Der Farbstoff, der vorläufig als Apomorphin-Blau bezeichnet wird, kann auch kristallin erhalten werden (in feinen dunkelblauen Nadeln).

IIIa. Neben dem Apomorphin-Blau entsteht bei der Oxydation von Apomorphin in stark alkalischer Lösung nach *Mayer* und *Wright* in geringer Menge auch der bei der Oxydation mit Sauerstoff in schwach alkalischer Lösung erst beim Erhitzen entstehende blau fluorescierende Stoff = Apomorphin-Fluorescenz (s. Ia).

IV. Bei der Oxydation von Apomorphin durch Merkuriacetat in schwach saurer Lösung, auf der die Farbenreaktion nach *Grimbert* und *Leclère* beruht, entsteht in der Hauptsache ein Chinon, das leicht rein und kristallin erhalten werden kann und gut gekennzeichnete Derivate (Semicarbazon, Oxim, Phenylhydrazon) gibt. Das Chinon, Dehydroapomorphinon, $C_{17}H_{13}O_2N$, ist im Gegensatz zu dem sauren Apomorphin-Blau nach *Mayer* und *Wright* eine schwache

Base, es gibt mit starken Mineralsäuren sehr unbeständige Salze.

Für das Dehydroapomorphinon kann folgende Konstitutionsformel angenommen werden:



V. Die Blaufärbung einer alkoholischen Apomorphinhydrochloridlösung durch Ferrichlorid ist eine reine Ferri-Reaktion eines mehrwertigen Phenols.

Lebenslauf.

Am 4. Oktober 1910 wurde ich als dritter Sohn des Kammersängers Ernst Everts und seiner Ehefrau Wilhelmine geb. Salowsky in Wuppertal-Barmen geboren. Nach 9-jährigem Besuch des Realgymnasiums Köln-Lindenthal bestand ich Ostern 1929 das Abitur. Am 1. April 1929 begann ich in Köln die Apothekerlaufbahn, bestand Ostern 1931 in Köln das pharmazeutische Vorexamen und war anschließend bis zum Universitätsstudium, welches ich im Herbst 1932 in Bonn aufnahm, als Apothekergehilfe tätig. Mein pharmazeutisches Staatsexamen bestand ich im Herbst 1934 in Bonn und arbeitete anschließend als Apotheker-Assistent in einer Barmer Apotheke. Meine Bestallung als Apotheker erhielt ich im Juli 1936.

Vom 1. September 1936 bis zum 30. September 1937 war ich als außerplanmäßiger Assistent, vom 1. Oktober 1937 bis zu der am 30. September 1938 leider erfolgten Schließung des Instituts als planmäßiger Assistent am Pharmazeutischen Institut in Bonn tätig.

Während dieser Zeit habe ich zunächst organisch-präparative und physikalisch-chemische Arbeiten und dann die Doktorarbeit ausgeführt, die ich nach Schließung des Instituts während des Wintersemesters 1938/39 im Privatlaboratorium des Herrn Professor Dr. Frerichs fortsetzen und abschließen konnte.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Frerichs, möchte ich auch an dieser Stelle für die mir bei der Ausführung der Arbeit jederzeit gewährte Unterstützung herzlichen Dank sagen.

Die mündliche Doktorprüfung bestand ich am 22. Februar 1939.